

Necroza cumarinică - complicație rară a terapiei anticoagulante orale

F. Graur, A. Szasz, H. Neagoș, A. Coțe, G. Tudorică, L. Furcea, A. Mureșan, M. Acalovschi, L. Petrov,
C. Iancu, L. Vlad

Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca

Rezumat

Necroza cumarinică este o entitate clinică rară, care apare la aproximativ 0,01 – 0,1% din pacienții care urmează tratament anticoagulant oral. Majoritatea cazurilor devin manifeste după 3-6 zile de tratament (deși au fost raportate cazuri cu debut la 15 ani de la inițierea terapiei anticoagulante), iar zonele afectate cu predilecție sunt sânii, coapsele și fesele, zone cu microcirculație bine dezvoltată. Primele acuze sunt paresteziile sau senzația de tensiune asociate cu apariția unei leziuni eritematoase la nivelul ariei afectate. Leziunile sunt bine demarcate, dureroase, fiind inițial eritematoase sau hemoragice, pentru ca ulterior să apară necroza pielii pe toată grosimea ei. Leziunile la debut pot regresa spontan odată cu întreruperea tratamentului, dar recurența necrozelor a fost raportată chiar fără reluarea terapiei anticoagulante orale în unele cazuri. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 55 de ani, aflată sub tratament cu anti-coagulante orale, care s-a prezentat în serviciul nostru cu leziuni de necroză cumarinică la nivelul regiunii deltoidiene drepte și la nivelul sânelui drept.

Cuvinte cheie: necroză cutanată, complicații hemoragice induse de cumarinice

Abstract

Coumarin-induced necrosis - a rare complication of oral anticoagulant therapy

Coumarin-induced skin necrosis represents a clinical entity that occurs very rarely, with an approximate incidence of 0,01-0,1% at patients following oral anticoagulant therapy. Most of the cases become clinical manifest between the 3rd and 6th of anticoagulant treatment (there were reports of late onset of skin necrosis after 15 years of anticoagulant therapy) and the most involved areas include breast, buttocks and thighs micro-circulation - rich areas. Early symptoms include paresthesia and sensation of tension associated with an erythematous flush in the affected area. Lesions are well demarcated, painful, initially erythematous or hemorrhagic, with the onset of skin necrosis in the end stage. Early lesions can be reversible with the discontinuation of anticoagulant therapy, but skin necrosis can reoccur even without any other coumarin based treatment. We report a case of a 55 years old female which presented coumarin induced skin necrosis affecting the right breast and the right deltoid area.

Key words: skin necrosis, coumarin induced non-hemorrhagic complication

Prezentarea cazului

Pacientă în vârstă de 55 de ani, se internează de urgență în data de 10.09.2008 în Clinica Chirurgie III Cluj-Napoca prin transfer din Clinica Medicală III Cluj-Napoca, unde a fost transferată de la Spitalul Dej, prezentând tromboză venoasă profundă membru inferior stâng, un hematom gigant la nivelul sânelui drept cu afectarea tegumentului

Correspondență: Dr. Florin Graur
Clinica Chirurgie III
Str. Croitorilor nr. 19 – 21, Cluj-Napoca
E-mail: graurf@yahoo.com

mamar și o leziune necrotică tegumentară la nivelul regiunii deltoidiene drepte de aproximativ 10 cm diametru. Pacienta este cunoscută cu fibroză pulmonară, rectocolită ulcero-hemoragică și cu episoade repetate de tromboză venoasă profundă la nivelul membrului inferior, soldate cu sindrom posttrombotic. În data de 18.08.2008 pacienta s-a adresat Spitalului Dej pentru apariția bruscă a unui edem masiv la nivelul membrului inferior stâng, pe fondul unui puseu acut al rectocolitei, cu rectoragie. Biologic s-a pus în evidență un sindrom inflamator marcat. Ecografia Doppler efectuată a arătat tromboză la nivelul venei femurale comune stângi, structurile venoase distale fiind dificil de examinat datorită edemului masiv al membrului inferior. S-a instituit tratament cu Clexane 20 mg/zi, în paralel cu Salazopirină și Aspenter. Evoluția a fost lent favorabilă. La inițierea terapiei anticoagulante orale (Sintrom 1tb/zi), pacienta prezintă apariția unor echimoze cutanate la nivelul regiunii deltoidiene drepte și la nivelul sânelui drept, accentuarea rectoragiei, însoțite de creșterea bruscă a INR-ului la 29, motiv pentru care pacienta este referată secției ATI a Clinicii Medicală III. La internare pacienta prezenta edem marcat la nivelul membrului inferior stâng; la nivelul regiunii deltoidiene drepte o leziune cutanată circulară imprecis delimitată de aproximativ 10 cm diametru, eritematoasă, cu echimoze și peteșii; sânul drept ușor tumefiat, indurat la palpare, cu echimoze și peteșii cutanate imprecis delimitate, ce afectează tegumentul întregului sân. Probele de laborator au arătat: INR=2,01; APTT 27,7"/0,89; Hgb= 9,4 g/dl; Hct=27,3 %; Tr = 444.000/ μ l.; amilazemie= 197 U/L; glicemie=69 mg/dl; colesterol=226 mg/dl; potasiu= 2,32 mEq/L, restul datelor de laborator fiind în limite normale. Ecografia Doppler a membrului inferior evidențiază: tromboză venoasă profundă a membrului inferior stâng ce cuprinde vena poplitee, femurală superficială și profundă comună, crosa safenei și iliaca externă pe o distanță de circa 5 cm, cu caracter de tromboză subacută. Nu s-au putut evalua venele gambelor. Aspect similar la membrul inferior drept. Se instituie terapie de reechilibrare hidro-electrolitică, antibiotică (Tienam 1,5g/zi), Clexane 2 x 80 mg/zi, Salazopirin p.o. 6x/zi și 2 unități de plasmă /zi, sub care evoluția este favorabilă, leziunile tegumentare necrotice se delimitează (Fig. 1, 2), iar valorile coagulării se mențin în limite normale. În data de 16.09.2008 se intervine chirurgical sub anestezie generală și se practică necrectomia sânelui drept și regiunii deltoidiene drepte (Fig. 3). Defectul cutanat post-operator de la nivelul sânelui drept este suturat per primam (Fig. 4), iar la nivelul regiunii deltoidiene plaga cutanată este lăsată deschisă. Postoperator se continuă tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică, antibiotic (Tienam 1,5 g/zi), profilactic antitrombotic (Clexane 2 x 80 mg/zi), antiinflamator (Salazopirin 1,5 g/zi), antimicotic (Mycomax 1 tb/zi). Evoluția postoperatorie este inițial favorabilă atât din punct de vedere al situației locale toracice și deltoidiene, cât și din punct de vedere al rectocolitei ulcerohemoragice, cu scăderea numărului de scaune la 6-8/zi, fără repetarea rectoragiei, edemul membrului inferior stâng fiind în curs de remisie. Examenul histopatologic al pieselor de excizie evidențiază țesut cutanat și adipos necrozat. Incepând din ziua 7 post-



Figura 1. Necroză cumarinică la nivelul sânelui drept



Figura 2. Necroză cumarinică la nivelul regiunii deltoidiene drepte și a sânelui drept



Figura 3. Aspect intraoperator după efectuarea necrectomiei sânelui drept



Figura 4. Aspect postoperator după efectuarea necrectomiei sânului drept



Figura 5. Defect cutanat deltoidian granulat

operator prezintă supurație a plăgii toracice, tratată conservativ cu evoluție favorabilă. Defectul cutanat din regiunea deltoidiană prezintă evoluție lent favorabilă sub tratament local cu antiseptice și pansament de 2 ori pe zi, cu apariția țesutului de granulație. În acest interval evoluția puseului de rectocolită ulcerohemoragică se ameliorează, pacienta prezentând între 3 și 5 scaunediareice pe zi, dar fără eliminare de produse patologice și fără să repete rectoragia, sub tratament cu Salazopirin tb IV/zi și Loperamid cps 4/zi. În data de 18.10 se tentează reintroducerea anticoagulantului oral (Sintrom) sub controlul coagulării. La doze de 1 mg /zi, cu o zi pauză între administrări și la un INR = 1,5 (în 22.10.2008) pacienta prezintă hematom spontan subcutan al sânului stâng fără afectare cutanată și echimoze în regiunea deltoidiană stângă, motiv pentru care se sistează administrarea anti-coagulantului oral și suspiciunându-se un defect de coagulare, pacienta este referată pentru consult hematologic care stabilește ca terapie anticoagulantă Warfarina p.o. Ecografia Doppler a membrelor inferioare efectuată în data de 21.10.2008 a arătat: vena femurală la nivel inghinal drept cu flux prezent; vena femurală la nivel inghinal stâng cu flux prezent. Venele la nivelul coapsei și gambei bilateral nu se pot aprecia datorită edemului. După granulara completă a defectului cutanat deltoidian (Fig. 5) se reintervine chirurgical în data de 27.10.2008 sub anestezie generală și se practică plastie cutanată cu lambou pediculat de alunecare (Fig. 6), cu evoluție favorabilă din punctul de vedere al viabilității lamboului, dar cu dezvoltarea unei supurații a plăgii, tratată conservativ cu evoluție favorabilă. Postoperator se introduce terapie anticoagulantă orală cu Warfarin (prima zi 6 mg, apoi 3 mg, cu INR de 2,41, motiv pentru care de reduce doza la 1,5 mg în ziua 3 ajungându-se la INR de 2,1). În continuare s-au ajustat dozele de Warfarină la 6 mg/zi, cu menținerea unui INR între 2 și 3. La externare, în data de 17.11. 2008, puseul de rectocolită era remis complet, persista un grad de edem al membrelor inferioare, dar cu flux venos prezent la nivelul axului profund, iar plăgile post-



Figura 6. Aspectul plăgii postoperatorii după efectuarea plastiei tegumentare de la nivelul regiunii deltoidiene drepte

operatorii erau vindecate. Urmărirea postoperatorie nu a evidențiat repetarea accidentului necrotic la o doză zilnică de Warfarină de 6 mg/zi. În prezent pacienta prezintă sindrom post-trombotic bilateral sever, cu limfedem marcat și leziuni trofice tegumentare la nivelul gambelor. Evoluția rectocolitei ulcerohemoragice a fost favorabilă, fără nici un puseu de acutizare în ultimul an.

Discuții

Necroza cumarinică este o complicație extrem de rară a terapiei anticoagulante orale, cu o incidență de aproximativ 0,01-0,1% din rândul celor care urmează această terapie (1,2). În general sunt afectate femeile, mai ales cele supraponderale (4). Etiologia este încă dezbătută, mai mulți factori fiind incriminați în apariția leziunilor. Printre aceștia, deficitul de proteină C este acceptat ca un factor de risc major în dezvoltarea necrozei cumarinice, alături de deficitul proteinei S, antitrombină și factor VII (1,2,3). Patogeneza apariției leziunilor necrotice poate fi explicată printr-o scădere bruscă a cantității de factor VII și proteină C după inițierea tratamentului anticoagulant oral. Modificarile patologice constau în apariția trombozei în vasele mici cu apariția de depozite de fibrină în venulele post-capilare, fără tromboză arterioară. Debutul este precoce după inițierea terapiei anticoagulante, 86-90% dintre pacienți prezentând simptome după 3-6 zile de la inițierea tratamentului anticoagulant (4). Trăsăturile distinctive ale necrozei cumarinice sunt absența inflamației perivascularare și lipsa afectării arteriole. Ariile de apariție ale necrozei sunt în general zone cu microcirculație bine dezvoltată, în special sâni, fesele și coapsele la femei, iar la bărbați tegumentul penisului. Clinica necrozelor cumarinice este lipsită de specificitate în stadiile inițiale, pacientul acuzând paretezii sau senzație de apăsare în regiunea afectată, care se prezintă ușor eritematoasă, leziunea fiind net demarcată față de aria indemnă înconjurătoare (5). Bulele hemoragice și necroza completă a pielii cu apariția unei escare bine delimitate sunt remarcate ulterior. Gradul de afectare a pielii variază de la leziuni superficiale, capabile de vindecare spontană prin țesut de granulație, necroze profunde ce implică sancțiune chirurgicală și chiar necroze extinse cu defecte cutanate și subcutanate masive care uneori pot duce la pierderea membrului afectat. Biopsia cutanată nu este neapărat necesară pentru precizarea diagnosticului, dar dacă este efectuată arată necroza epidermului, hemoragii la nivelul dermului și tromboza vaselor dermice. Diagnosticul diferențial trebuie să ia în discuție gangrenele, ulcerele de decubit, hematoamele subcutane (complicație mult mai frecventă a administrării antagoniștilor vitaminei K), fasceita necrozantă, celulita și necrozele cutanate asociate lupusului eritematos (6). Abordarea inițială a pacientului cu necroză cumarinică trebuie să includă sistarea terapiei anticoagulante orale, administrarea de vitamina K, administrarea de plasmă pentru a corecta deficitul de factori de coagulare și instituirea terapiei cu heparine cu greutate moleculară mică (7). Toaleta locală cu soluții antiseptice a leziunilor necrotice trebuie practică până la sancțiunea chirurgicală a acestora. În cazul leziunilor superficiale pe o arie mică se poate tenta un tratament conservator, dacă se observă evoluția spontană către granulare. Leziunile largi, cu afectarea întregii grosimi a pielii necesită debridare chirurgicală, urmată de grefare. În unele cazuri extensia leziunilor poate duce la necesitatea amputării membrului afectat. Prognosticul pe

termen lung este greu de precizat. Există cazuri de recurență a necrozelor cumarinice chiar în absența reincepterii tratamentului anticoagulant (1,8,9). Deasemenea, riscul reapariției necrozelor cutanate după reintroducerea terapiei anticoagulante orale la acești pacienți nu poate fi precizat. Screeningul pacienților pentru determinarea nivelurilor proteinei C, proteinei S sau antitrombinei nu aduce beneficii și nu este recomandat de rutină. În cazul celor cu deficit confirmat de proteină C s-a tentat administrarea de proteina C sintetizată artificial, metoda fiind prohibitivă din cauza unui cost ridicat. Ca și o alternativă la tratamentul anticoagulant oral s-a propus folosirea a la long a heparinelor cu greutate moleculară mică (10,11,12). Necrozele cutanate asociate administrării anticoagulantelor orale pot apărea la orice preparat, în cazul warfarinei fiind raportate doar aproximativ 200 cazuri (1). Literatura de specialitate recomandă unele măsuri de precauție în vederea prevenirii apariției necrozelor cumarinice: inițierea tratamentului cu doze mici, care sunt crescute treptat, ajustarea dozelor pentru menținerea unui INR între 2 și 2,5 și întreruperea temporară a tratamentului sau schimbarea produsului administrat în cazul creșterii valorilor INR la peste 5 (13).

Bibliografie

1. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg*. 2000;87:266-72.
2. Cole MS, Minifee PK, Wolma FJ. Coumarin necrosis - a review of the literature. *Surgery*. 1988;103:271-7.
3. Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C, caused by Arg506 to Gln mutation in factor V as a pathogenetic risk factor for venous thrombosis. *Throm Haemost*. 1995;74:139-48.
4. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1998;57:233-7.
5. Stewart AJ, Penman ID, Cook MK, Ludlam CA. Warfarin-induced skin necrosis. *Postgrad Med J* 1999;75:233-5.
6. Sternberg ML, Pettyjohn FS. Warfarin sodium-induced skin necrosis. *Ann Emerg Med*. 1995;26:94-7.
7. Gelwix TJ, Beeson MS. Warfarin-induced skin necrosis. *Am J Emerg Med*. 1998;16:541-3.
8. Humphries JE, Gardner JH, Connelly JE. Warfarin skin necrosis: recurrence in the absence of anticoagulant therapy. *Am J Hematol*. 1991;37:197-200.
9. Eby CS. Warfarin-induced skin necrosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(6):1291-300.
10. Ng T, Tillyer ML. Warfarin-induced skin necrosis associated with Factor V Leiden and Protein S deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2001;23:261-4.
11. Harviel JD. Recurrent Coumadin-induced soft tissue necrosis resulting in mastectomy. *Milit Med*. 1993;158:283-4.
12. Viegas GV. Coumadin skin necrosis: Pedal manifestations. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1992;82(9):463-8.
13. Jillella AP, Lutchter CL. Reinstating warfarin in patients who develop warfarin skin necrosis. *Am J Hem*. 1996;52:117-9.