

WARFARİNLE İLİŞKİLİ LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT VE CİLT NEKROZLU OLGU

WARFARIN-INDUCED LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS AND SCIN NECROSIS

Emel BULCUN¹, Aydanur EKİCİ¹, Mehmet EKİCİ¹,
Ayşe ANIL KARABULUT², Ahu CERİT¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Anahtar sözcükler: Warfarin, lökositoklastik vaskülit

Key words: Warfarin, leukocytoclastic vasculitis

Geliş tarihi: 07 / 08 / 2015

Kabul tarihi: 25 / 12 / 2015

ÖZET

Oral antikoagülanlar venöz ve arteriyel embolileri önlemede ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Doku nekrozu ve lökositoklastik vaskülit (LV) warfarine bağlı cilt reaksiyonlarından biridir. Biz burada warfarin kullanırken ortaya çıkan LV olgusunu sunduk. Altmış bir yaşında erkek hasta, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği tanısı ile takip edilen ve 5 ay önce pulmoner emboli tanısı alan ve warfarin kullanan hasta son 2 haftadır artan nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde ayaklarında yer yer makülopapüler döküntüleri vardı. Hastanın takipte ayaklarında makülopapüler döküntüleri arttı ve ödemi gelişti, alt ekstremitelerinde nekroze görünümde ve sırtında makülopapüler döküntüler ortaya çıktı. Warfarine bağlı cilt nekrozu ön planda düşünülen hastanın coumadini kesildi. Cleaxan tedavisine geçildi. Hastaya cilt biopsisi yapıldı. LV ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kolşisin ve prednol 40 mg başlandı. Hastanın bilateral bacaklarındaki ve sırtındaki lezyonlarda belirgin gerileme izlendi. Sonuç olarak, warfarin kullanan hastalarda yeni gelişen cilt bulguları dikkatlice değerlendirilmeli ve warfarinin potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

SUMMARY

Oral anticoagulants are commonly used to prevent and treat venous and arterial embolism. Warfarin induced skin reactions include tissue necrosis and leukocytoclastic vasculitis (LV). Warfarin-induced LV case is presented here. 61 years old male patient. He has been followed-up for the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiac failure. He had been diagnosed as pulmonary embolism and started to use warfarin 5 months ago and admitted to hospital with the complaints of progressive dyspnea, cough, and phlegm in the last 2 weeks. According to the physical examination, he had sporadic maculopapular rash. Maculopapular rash increased in his feet during follow-up, and edema developed. After a while, necrosis signs in lower extremities and maculopapular rash in his back were occurred. Main diagnosis was considered as warfarin-induced skin necrosis, and coumadin was ceased. Low molecular weight heparine treatment was initiated. According to skin biopsy, it was compatible with LV. Colchicine, prednol 40 mg were initiated. Significant lesion improvement was observed on the bilateral legs and back of the patient. In conclusion, New skin signs should be evaluated carefully and potential side effects should be considered in the patients on warfarin.

GİRİŞ

Oral antikoagülanlar venöz ve arteryal trombotik olayları önlemede yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Vitamin K antagonisti olan warfarin sodyum, kısmen öngörülemeyen tedavi yanıtı, dar tedavi indeksi ve ilaç etkileşimlerine rağmen çok yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Kanama en önemli yan etkisi olmasına rağmen bunun dışında da önemli yan etkileri mevcuttur (1). Warfarinle ilişkili cilt reaksiyonları göreceli daha nadir yan etkilerdir. Warfarine bağlı cilt reaksiyonları fotosensitivite, makulopapular vesiküler ürtikeryal döküntüler, cilt doku nekrozu ve vaskülitdir (2). Warfarine bağlı lökositolastik vaskülit (LV) nadir olarak bildirilmiştir. Biz burada warfarin kullanımına bağlı cilt nekrozu ve beraberinde LV gelişen olguyu sunduk.

OLGU

Altmış bir yaşında erkek hasta, son 2 haftadır artan nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma şikayetleri ile başvurdu. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği tanısı ile takip edilen ve 5 ay önce pulmoner emboli tanısı alan ve warfarin kullanan hastanın fizik muayenesinde ayaklarında yer yer makülopapüler döküntüleri vardı. Dinlemekle yaygın sonör ronküsleri mevcuttu. Hasta KOAH atak tanısıyla yatırıldı. Prednol, combivent nebül, moksifloksasin, O₂, lasix tedavisi başlandı. Prednol dozu azaltılarak tedavinin 14. gününde kesildi. Hastanın takipte ayaklarında makülopapüler döküntüleri arttı ve ödemi gelişti. Bilateral alt ekstremitelerde venöz ve arteryal dopler ultrasonografisi normaldi. İlerleyen dönemde alt ekstremitelerinde sulantılı bül formasyonunun da yer yer eşlik ettiği nekroze görünüm ve sırtında makülopapüler döküntüler ortaya çıktı (Resim 1). Hasta dermatoloji ile konsülte edildi. Döküntüler hasta kliniğimize ilk geldiğinde de hafif şekilde mevcuttu. Hasta geldiğinde antibiyotik kullanımı mevcut değildi. Ayrıca hastanın döküntülerinin dermatolojik görünümü de antibiyotik nedenli ilaç reaksiyonu ile uyumlu değildi. Bu nedenlerle hastada antibiotik kökenli bir ilaç reaksiyonu düşünülmedi. Hastada görünüm olarak warfa-

rine bağlı cilt nekrozu düşünüldü ve hastanın kullanmakta olduğu coumadini kesildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine geçildi. Hastanın mevcut döküntüleri purpura fulminans, dissemine intravasküler koagülopati (DIC)'e bağlı olabileceği düşünülerek meropenem, levofloksasin tedavisine geçildi. Tedavinin kesilmesinden sonra hastadan istenen Protein C, S düzeyi normal, P-Anca, C-Anca ve tüm kollagen doku belirteçleri negatifti. Hastaya cilt biopsisi yapıldı. LV ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastada warfarine bağlı hipersensitivite vaskülitü düşünüldü. Kolşisin ve prednol 40 mg başlandı. Hastanın bilateral bacaklarındaki ve sırtındaki lezyonlarda belirgin gerileme izlendi (Resim 2).



Resim 1.



Resim 2.

TARTIŞMA

Warfarinle ilişkili cilt nekrozu, bül formasyonu ve nihayetinde kalın tabaka doku nekrozlarına

ilerleyen iyi sınırlı eritematöz lezyonların gelişimi ile karakterize olan ve genellikle tedavinin ilk birkaç günü içerisinde görülen göreceli olarak nadir ciddi bir yan etkidir (3). Yüksek dozda veya başlangıçta heparinizasyon yapılmadan warfarin kullanılan durumlar klinik ip ucu olabilir (4). Önceden var olan protein C ve S eksikliğine bağlı olarak oluşabilir (5). Buna karşılık warfarinle ilişkili LV daha geç sürede görülür ve genellikle inflamatuvar infiltratlarla birlikte olup cilt nekrozu ile beraber veya tek başına görülebilir (6). Nitekim bizim olgumuz da warfarin tedavisinin 5. ayında vaskülit tanısı aldı. Ancak literatürden farklı olarak olgumuzda warfarine bağlı cilt nekrozu da oldukça geç dönemde ortaya çıktı.

LV, klinik prezentasyon, seroloji, patohistoloji temel alınarak küçük damar vaskülitini tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir terimdir (7). Tanı kriterleri; 1) yaş >16, 2) hastalığın başlangıcında ilaç kullanımı, 3) palpabl pupura, 4) makülopapüler döküntü, 5) perivasküler veya ektravasküler yerleşimli granülosit içeren biopsi örneği. Beş kriterden 3'ünün varlığı %71 duyarlılık ve %84 spesifite ile tanı koydurur (8). Literatürde warfarinle ilişkili LV oldukça nadir olarak olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Biz cilt nekrozu ve beraberinde LV olgusunu literatürde sadece bir olgu sunumunda rastladık (6).

Kutanöz vaskülit; enfeksiyon hastalıklarla, inflamatuvar hastalıklarla, malignensi ile ilişkili

veya idiyopatik olarak görülebilir (9). İlaçlar nadiren cilt ve sistemik vaskülitte neden olabilir ve cilt tutulum şekli küçük damar vaskülitinde ve genellikle uzun dönem kullanımı sonrasında görülür. Hatta warfarin kullanımından birkaç yıl sonra dahi görülebilir (10). İlaç kesildikten sonra olguların çoğunda regresyon izlenir (7). Ancak tekrar warfarin başlandığında vaskülitik hastalık nüksedebilir (11). Warfarine bağlı LV hastalık spektrumu sadece ilaç kesilmesini gerektiren benign hastalıktan hayatı tehdit eden ciddi bakım gerektiren durumlara kadar farklılık gösterebilir (7). Farmakoloji tedavisi topikal ve sistemik kortikosteroidleri, nonsteroid anti inflamatuvar ajanları ve diğer immunsupresif ilaçları içerir (12). Hafif rekürren veya persistan kutanöz hastalıkta kolşisin ve dapson ilk tercih edilecek ilaçlardır. Ciddi kutanöz hastalıkta sistemik veya daha güçlü immunsupresif ajanlar tedavide kullanılır (13). Hayati tehdit oluşturan durumlarda hemodiyaliz, ve plazmaferez de tedavide yer alabilir (14).

Sonuç olarak, warfarine bağlı LV nadir olarak bildirilmiştir. Ancak warfarin kullanan hastalarda bu tür yan etkilerin de gelişmesinin muhtemel olduğunun bilinmesi benzer olguların klinikte doğru tanı konulmasını ve hızlı ve doğru tedavi almasını mümkün kılar.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Gallerani M, Manfredini R, Moratelli S. Non-haemorrhagic adverse reactions of oral anticoagulant therapy. *Int J Cardiol* 1995; 49:1-7.
2. Sallah S, Thomas DP, Roberts HR. Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1997; 78: 785-90.
3. 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.
4. Despoina D, Kakagia, Nikolaos Papanas, Efthimios Karadimas, and Alexandros Polychronidis Warfarin-Induced Skin Necrosis *Ann Dermatol* 2014; 26: 96-8.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.
6. Kurt M, Shorbagi A, Aksu S, Haznedaroglu I, Altundag K, Erkin G. Warfarin-induced skin necrosis and leukocytoclastic vasculitis in a patient with acquired protein C and protein S deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 805-6.

WARFARİNLE İLİŞKİLİ LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT

7. Chien-Yi Hsu, Wei-Sheng Chen, Shih-Hsien Sung. Warfarin-induced Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report and Review of Literature. *Intern Med* 2012; 51: 601-6.
8. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1108-13.
9. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 311-40.
10. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2010; 94: 711-25.
11. Tanay A, Yust I, Brenner S, Koffler M, Abramov AL. Dermal vasculitis due to coumadin hypersensitivity. *Dermatologica* 1982; 16: 178-85.
12. Yaghoubian B, Ngo B, Mak M, Ostrzega E, Tesoro J, Mitani GH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Cutis* 2005; 75: 329-38.
13. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 71-92.
14. Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 130-47.

Yazışma Adresi:

Dr. Emel BULCUN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
emelbulcun@hotmail.com
