

Caso Clínico

Dermatitis ampollosa a distancia por heparina



Hospital General Universitario
Santa Lucía

CARTAGENA



HOSPITAL UNIVERSITARIO
Santa María del Rosell

Alberto Sánchez Espinosa
R2 Anatomía Patología

ÍNDICE

- PRESENTACIÓN DE CASOS
- DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA
- DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA
- PATRÓN DE REACCIÓN VESICULOAMPOLLOSA
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIÓN
- BIBLIOGRAFÍA

DATOS CLÍNICOS



- Paciente 1:
- Remetido del S° de Neumología para valoración de su cuadro de lesiones ampollosas hemorrágicas de las extremidades . Afecto de cardiopatía isquémica estable + FA y anticoagulado con *Sintrom*, tras la sustitución de éste fármaco por heparina (Clexane) para la realización de dicha intervención quirúrgica, presenta un brote de lesiones ampollosas hemorrágicas en MMSS y MMII . El paciente refiere que ya presentó un brote con la aparición de las mismas **lesiones ampollosas hemorrágicas** tras una primera intervencions **que evolucionó de forma favorable al retirar la heparina.**

DATOS CLÍNICOS



- Paciente 2:
- Varón de 77 años intervenido por estenosis traqueal, con antecedentes de cardiopatía isquémica estable y fibrilación auricular, que se encuentra **anticoagulado con Sintrom**, presentó tras la sustitución por heparina previa a la intervención quirúrgica un brote de **lesiones ampollosas hemorrágicas** distribuida por ambos antebrazos y manos, piernas y región abdominal. El episodio se resolvió sin necesidad de tratamiento específico, de **forma autolimitada**, varias semanas después, **sin modificar el tratamiento** antiagregante y anticoagulante.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

- A) Fragmento cutáneo compatible con biopsia punch de 0.2 cm de diámetro mayor x 0.4 cm de grosor. SIST.
- B) Muestra que se remite para I.F.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

- Paciente 1:
- Piel con hiperortoqueratosis, hemorragias en capa córnea y epitelio con formación de hendiduras y ampollas intraepidérmicas. En la dermis se identifica daño actínico, fibrosis y extravasación eritrocitaria, sin respuesta inflamatoria crónica relevante, ni fenómenos de vasculitis.

Inmunofluorescencia directa para Ig G, IgM, Ig A y C3:
negativas

CASO 1

Imágenes Macro

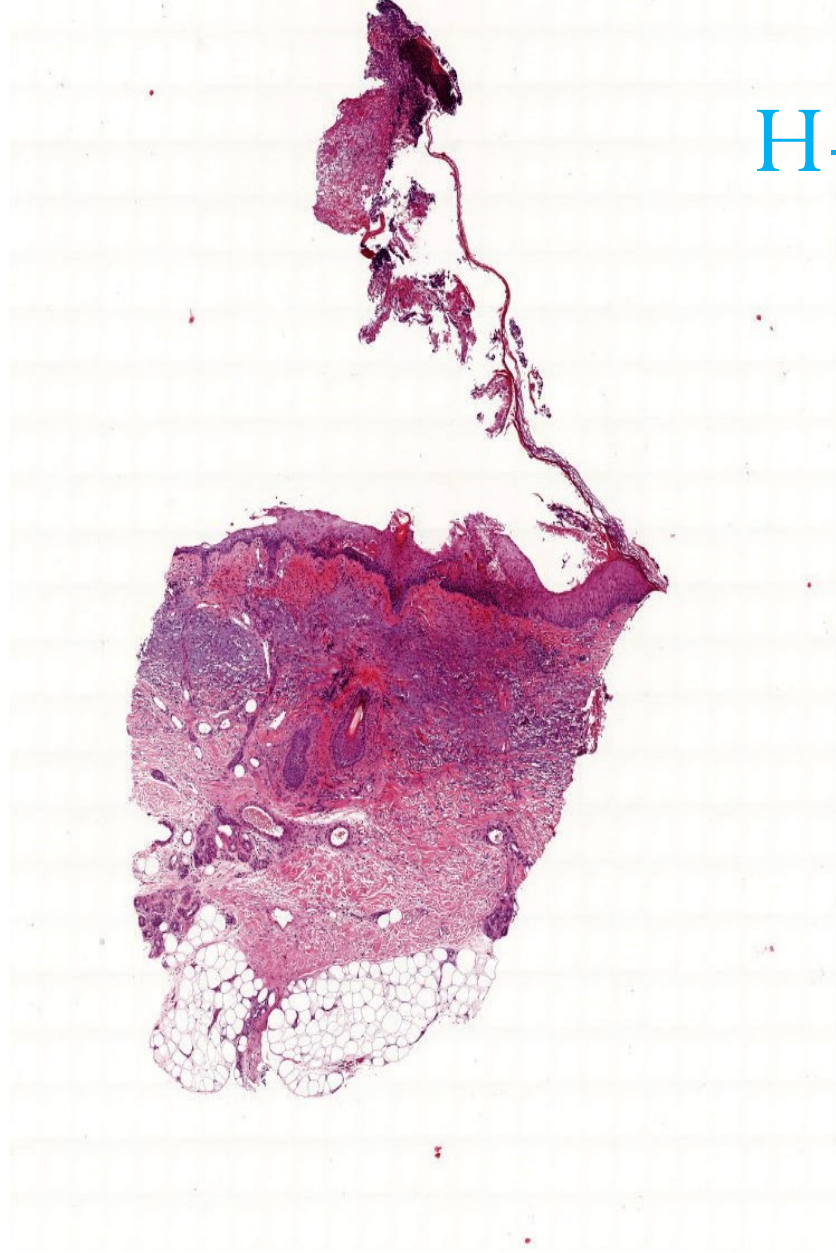
Imágenes Micro



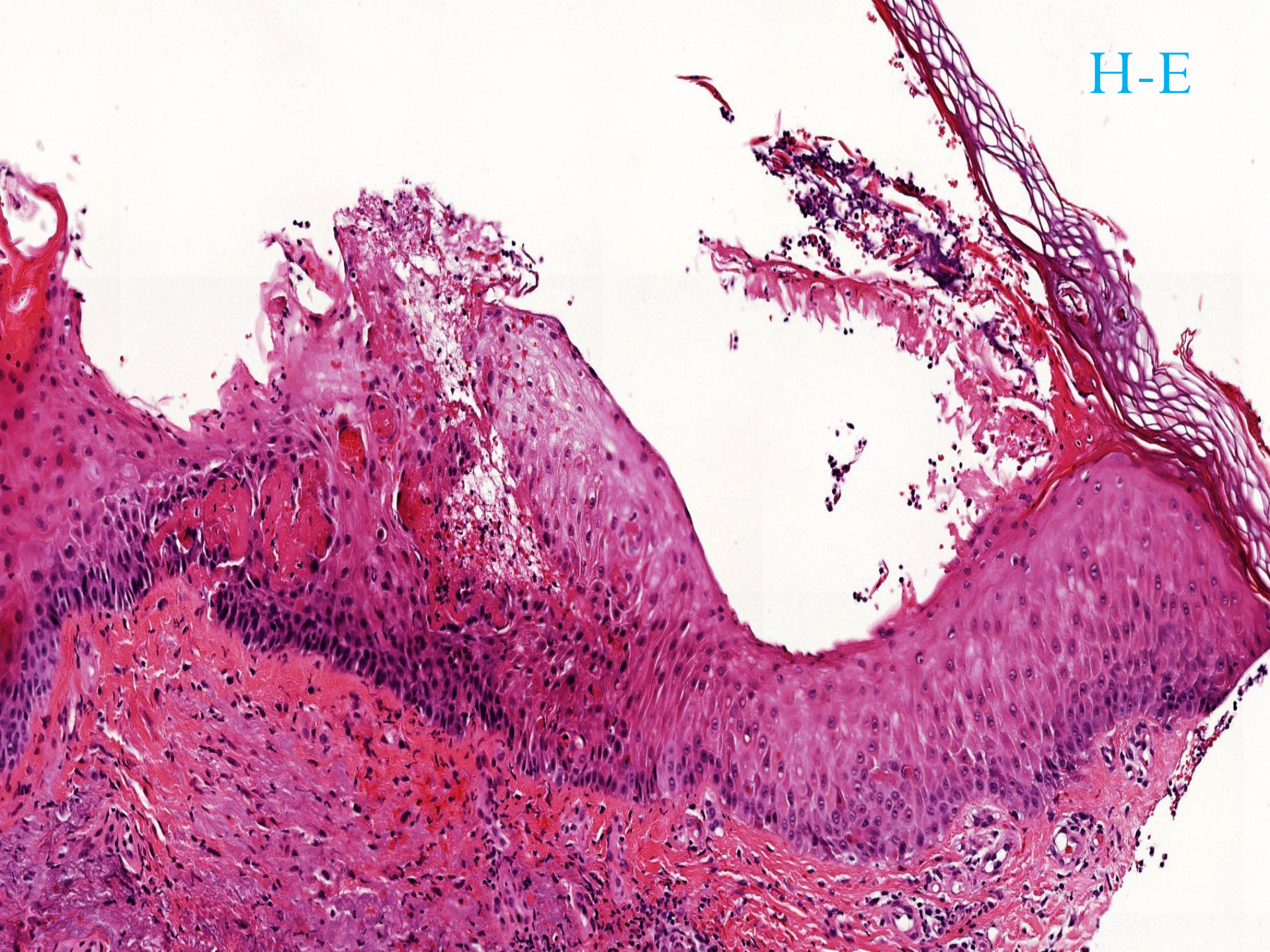




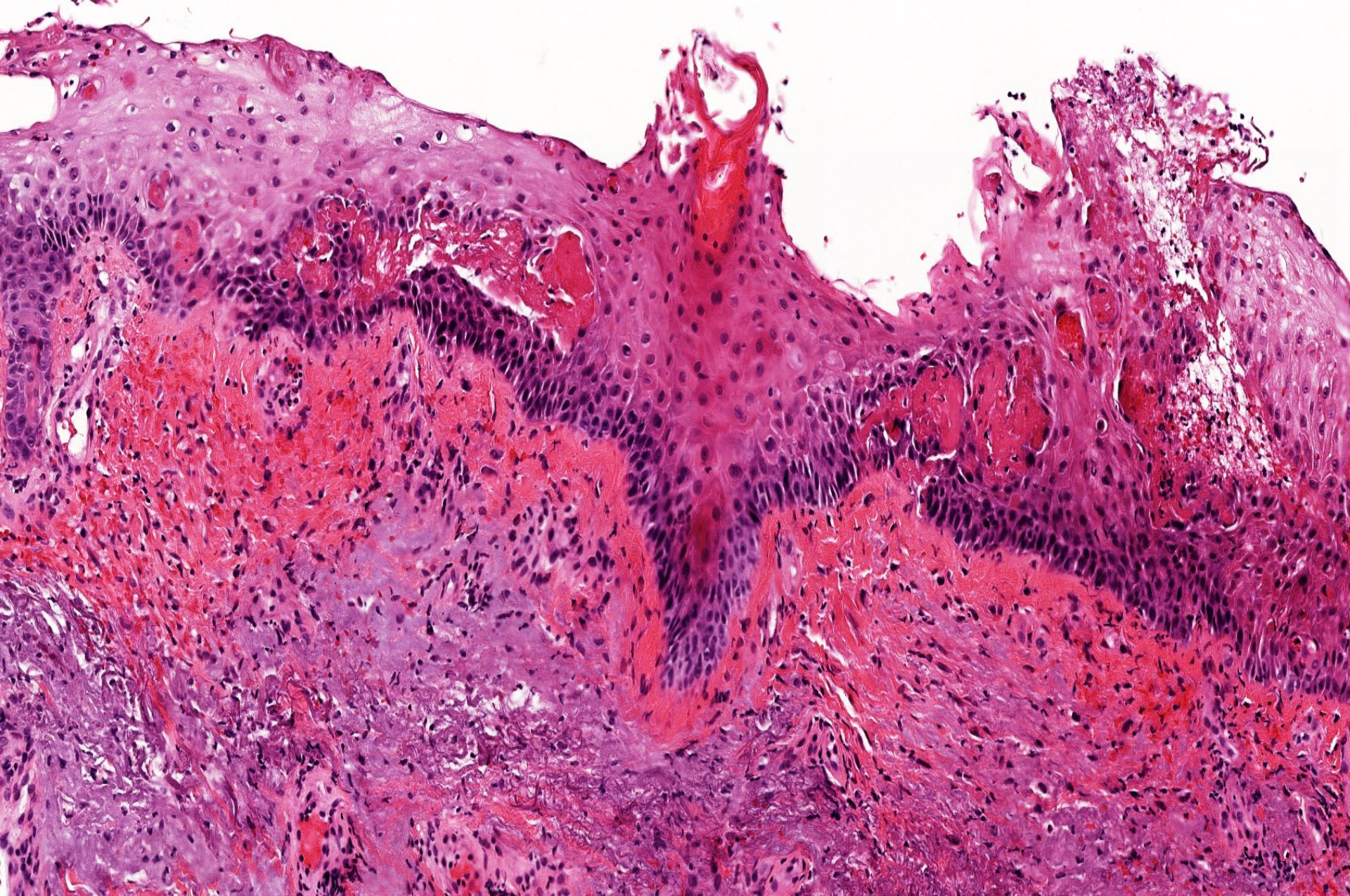
H-E



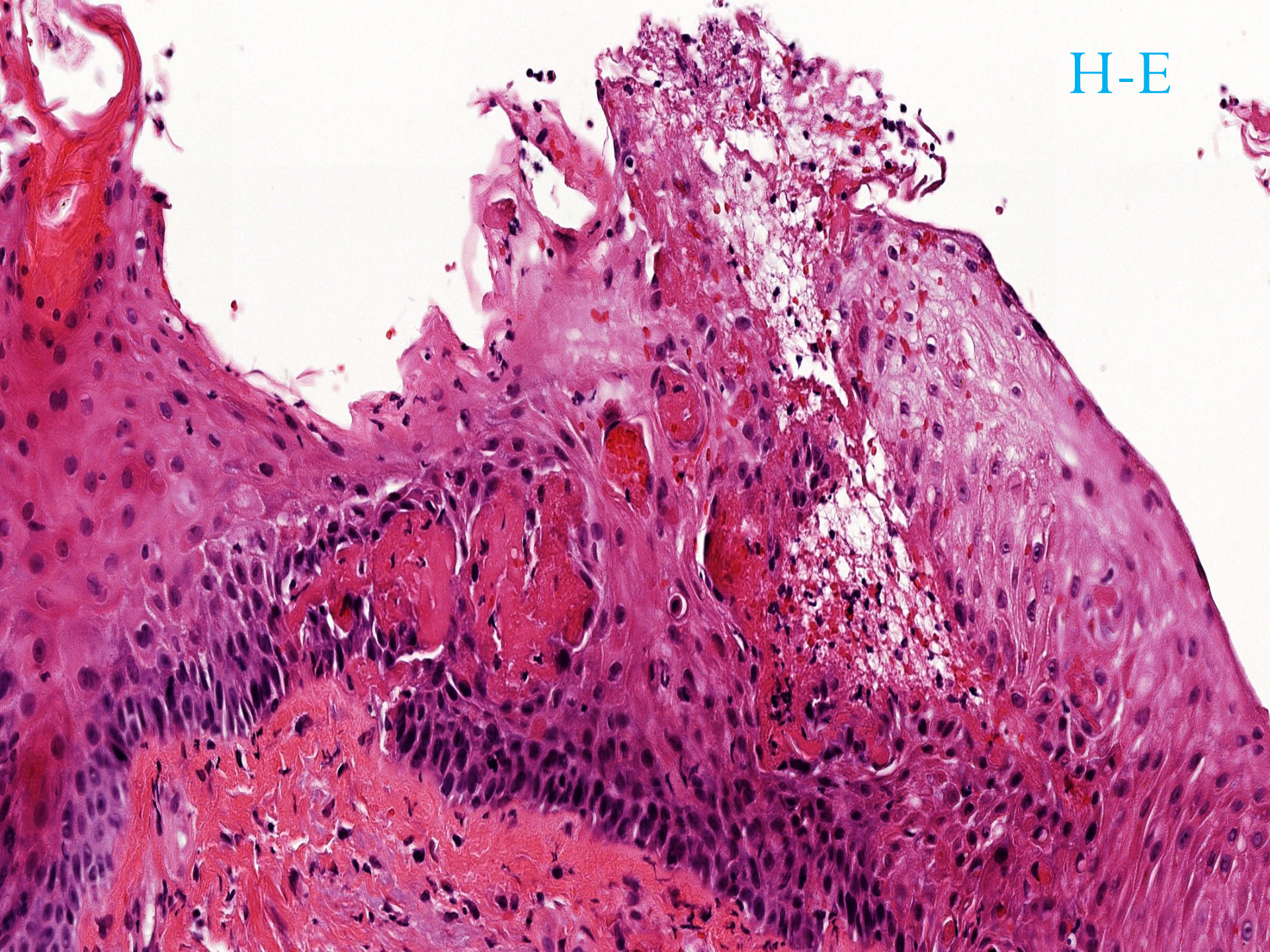
H-E



H-E



H-E

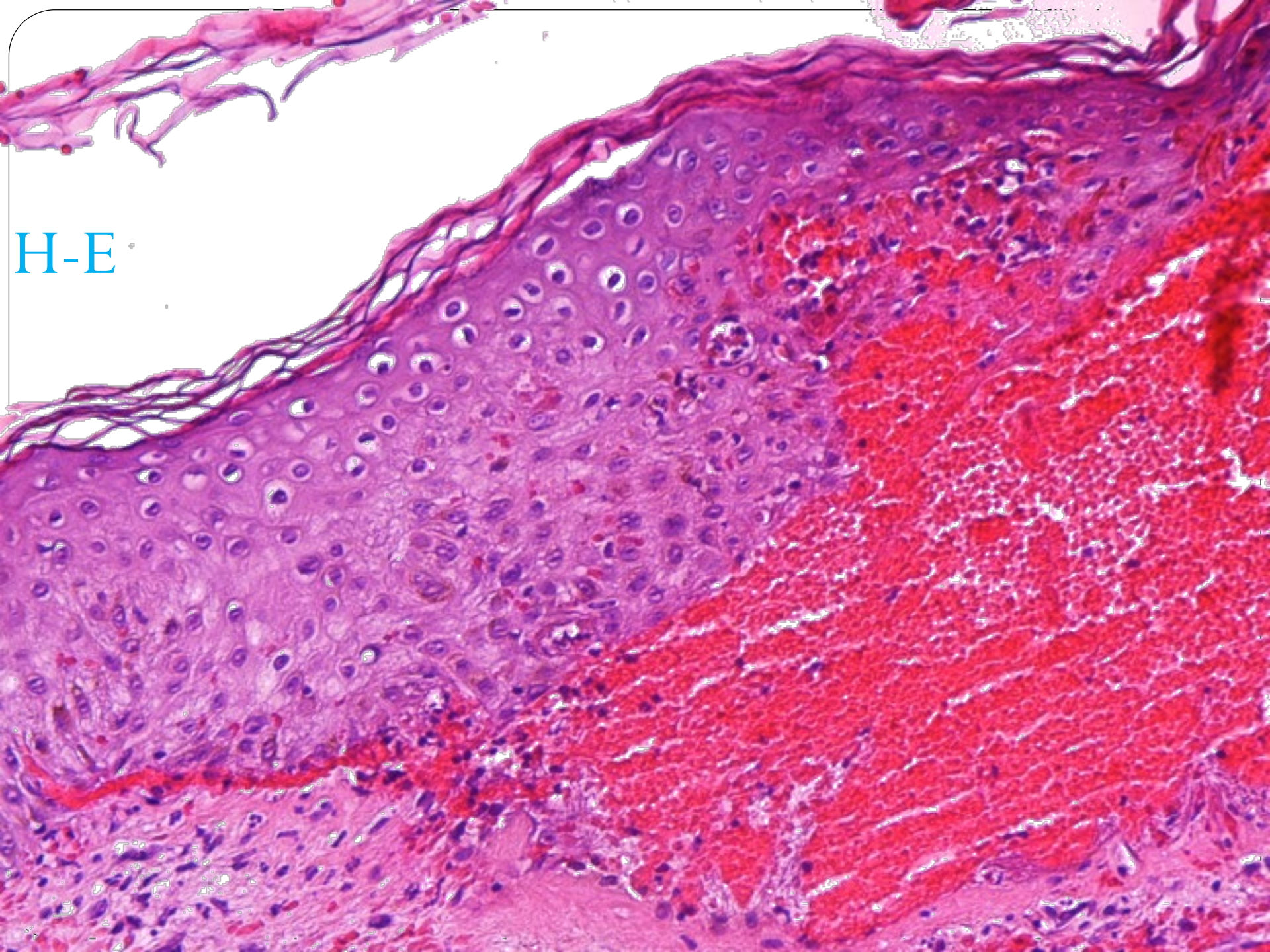


CASO 2

Imágenes Macro

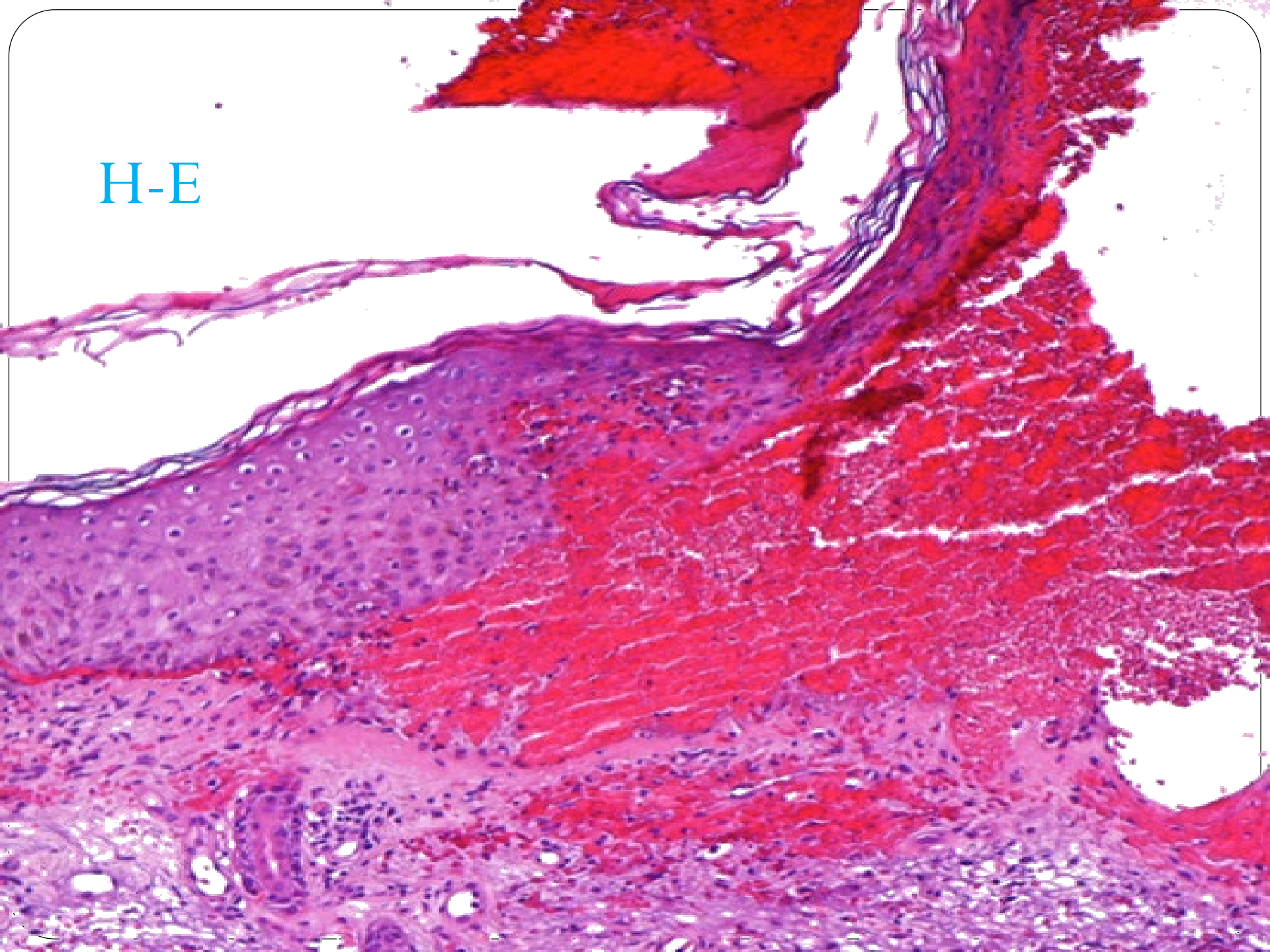
Imágenes Micro



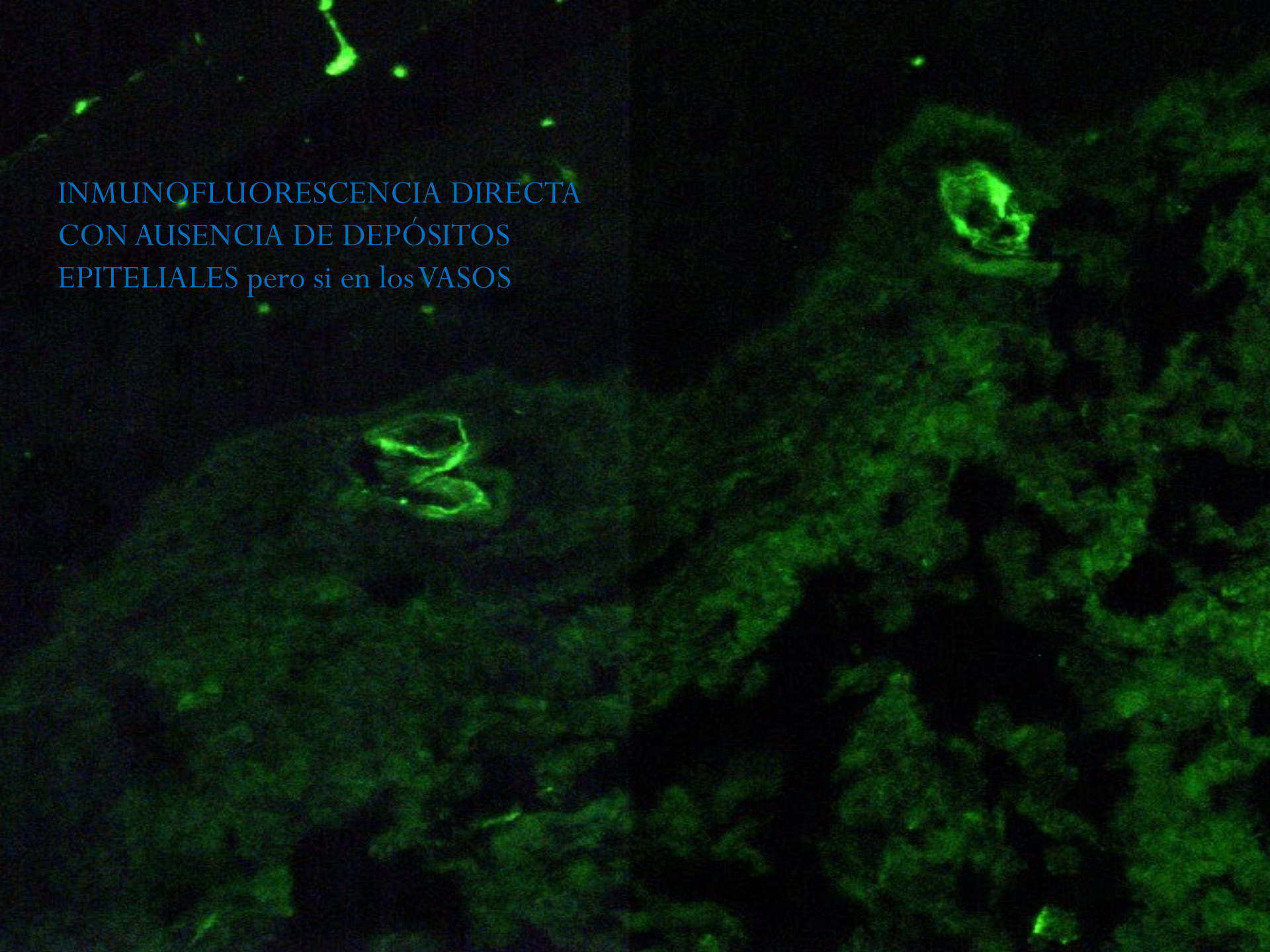


H-E

H-E



INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA
CON AUSENCIA DE DEPÓSITOS
EPITELIALES pero si en los VASOS



PATRÓN DE REACCIÓN VESICULOAMPOLLOSA

- Vesículas o ampollas en cualquier nivel dentro de la epidermis o en la unión dermoepidérmica.
- Deber valorarse: el nivel anatómico y mecanismo, la naturaleza del infiltrado (de predominio crónico o agudo) y el contenido (seroso o hemático)
- El nivel anatómico
 - Subcorneal.
 - Dentro del estrato malpighii.
 - Suprabasal o subepidérmico.
- El mecanismo causado por causa inmune, génética o desconocida:
 - Espongiosis exagerada.
 - Edema intracelular.
 - Acantolosis .

¡¡En el caso de ampollas subepidérmicas, microscopía electrónica y microscopía inmunoelectrónica podrían ser utilizados hacer un diagnóstico específico en la mayoría de los casos!!

Discusión

- REACCIÓN BULLOSA-LIKE A ENOXAPARINA
PRIMERA VEZ DESCRITA EN 2004



Journal of the American Academy of Dermatology

Volume 51, Issue 1, July 2004, Pages 141-142



Letters

Enoxaparin sodium–induced bullous pemphigoid-like eruption:
a report of 2 cases

Senait W Dyson MD, [Christine Lin MD](#), Christine Jaworsky MD  

 [Show more](#)

Discusión

- Etiología desconocida (a veces asociado al tratamiento con furosemida, ácido amino e-caproico o fenilbutazona). No alteraciones hematológicas previas ni diferentes provocados por el propio tratamiento.
- La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular obtenida de la despolimerización de la heparina estándar, que se utiliza en el manejo tanto terapéutico como profiláctico de fenómenos trombóticos. Actúa inhibiendo el factor Xa mediante fijación a la antitrombina III.
- **2006 Perrinaud et al:** heparinas de bajo peso molecular (dalteparina, tinzaparina) y una heparina no fraccionadas (heparina cálcica).
- **2009 Beltraminelli et al, Thuillier et al, Gonzales et al:** enoxaparina sódica y tinzaparina

Discusión

Tabla 1 Dermatitis ampollosa hemorrágica a distancia por heparina

	Edad	Sexo	Heparina	Inicio ^a (días)	Histología	Suspensión
<i>Perrinaud et al.</i> ⁴						
Caso 1	75	V	Dalteparin	5	Intraepidérmica	Sí
Caso 2	82	M	Tinzaparina	6	Intraepidérmica	Sí
Caso 3	64	V	Heparina sódica	21	Intraepidérmica	No
<i>Beltraminelli et al.</i> ⁵						
Caso 1	72	M	Enoxaparina	2	Intraepidérmicas y subcórneas	Sí
Caso 2	67	V	Enoxaparina	3		-
<i>Gonzales et al.</i> ⁷						
Caso 1	88	V	Enoxaparina	14	Subcómea	Sí
<i>Thuillier et al.</i> ⁶						
Caso 1	51	V	Enoxaparina/tinzaparina	2	Subcómea	Sí
<i>Casos actuales</i>						
Caso 1	68	V	Enoxaparina	8	Escara fibronecrotica	No
Caso 2	78	V	Enoxaparina	10	Intraepidérmica	No

H: heparina; M: mujer; V: varón.

^a Inicio: relación temporal entre el comienzo de la administración del fármaco y la aparición de las lesiones.

Discusión

Table 2 Descriptive statistics from 91 cases of BHD

Descriptor	Statistic
Age in years, average \pm SD	72 \pm 12
Sex % (n)	
Male	64% (58)
Female	36% (33)
Anticoagulation drug, % (n)	
Enoxaparin only	66% (61)
Fondaparinux	12% (11)
UFH only	9% (8)
Bridging heparin + enoxaparin	6.5% (6)
Other LMWH or ULMWH	5.4% (5)
Coumadin only	1% (1)
Time to lesion onset, days, mean \pm SD	7.0 \pm 6.4
Location % (n)	
Extremities only	67.9% (36)
Extremities +torso	26.4% (14)
Face, neck, head included	5.7% (3)
Management % (n)	
Discontinued	57% (52)
Continued	23.1% (21)
Treatment changed or dose reduced	14.3% (13)
Unknown	5.5% (5)
Time to resolution, days, mean \pm SD	13.0 \pm 7.4
If continued any AC	13.9 \pm 7.8
Discontinued AC	12.1 \pm 7.9

Russo A, Curtis S, Balbuena-Merle R, Wadia R, Wong E, Chao HH. Bullous hemorrhagic dermatosis is an under-recognized side effect of full dose low-molecular weight heparin: a case report and review of the literature. Exp Hematol Oncol. 2018 Jul 6;7:15.

Conclusión

- La dermatosis ampollosa hemorrágica a distancia por heparina (o otros dicumarínicos) de casusa no inmune siendo una reacción adversa cutánea conocida pero infrecuente.
- Sospecharse ante la administración de anticoagulantes previos a la aparición de la lesión. Existencia del fenómeno de Koebner.
- AP: Vesículas intraepidérmicas de contenido hemático, sin evidencia de vasculitis ni trombosis.
- Autolimitada en el tiempo (días a semanas).
- Buena evolución incluso sin retirar la medicación.

C.A. Villanueva, L. Nájera, P. Espinosa, J. Borbujo Bullous Hemorrhagic Dermatitis at Distant Sites: A Report of 2 New Cases Due to Enoxaparin Injection and a Review of the Literature. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), Volume 103, Issue 9, 2012, pp. 816-819

Komforti MK, Bressler ES, Selim MA, Bressler GS, Ortel TL. A rare cutaneous manifestation of hemorrhagic bullae to low-molecular-weight heparin and fondaparinux: report of two cases. J Cutan Pathol. 2017 Jan;44(1):104-106.

Bibliografía

- **C.A. Villanueva, L. Nájera, P. Espinosa, J. Borbujo Bullous Hemorrhagic Dermatitis at Distant Sites: A Report of 2 New Cases Due to Enoxaparin Injection and a Review of the Literature. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), Volume 103, Issue 9, 2012, pp. 816-819**
- **Gargallo V, Romero FT, Rodríguez-Peralto JL, Zarco C. Heparin induced bullous hemorrhagic dermatosis at a site distant from the injection. A report of five cases. An Bras Dermatol. 2016 Nov-Dec;91(6):857-859.**
- **Komforti MK, Bressler ES, Selim MA, Bressler GS, Ortel TL. A rare cutaneous manifestation of hemorrhagic bullae to low-molecular-weight heparin and fondaparinux: report of two cases. J Cutan Pathol. 2017 Jan;44(1):104-106.**
- **Govind B, Gnass E, Merli G, Eraso L. Hemorrhagic bullous dermatosis: a rare heparin-induced cutaneous manifestation. Hosp Pract (1995). 2016;44(2):103-7.**
- **Deser SB, Demirag MK. Low Molecular Weight Heparin (LMWH)-Induced Bullous Hemorrhagic Dermatitis. J Card Surg. 2015 Jul;30(7):568-9.**
- **Maldonado Cid P, Moreno Alonso de Celada R, Herranz Pinto P, Noguera Morel L, Feltes Ochoa R, Beato Merino MJ, Collantes Bellido E, López Rodríguez M, Casado Jiménez M. Bullous hemorrhagic dermatosis at sites distant from subcutaneous injections of heparin: a report of 5 cases. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):e220-2.**
- **Russo A, Curtis S, Balbuena-Merle R, Wadia R, Wong E, Chao HH. Bullous hemorrhagic dermatosis is an under-recognized side effect of full dose low-molecular weight heparin: a case report and review of the literature. Exp Hematol Oncol. 2018 Jul 6;7:15.**
- **Naveen KN, Rai V. Bullous hemorrhagic dermatosis: a case report. Indian J Dermatol. 2014 Jul;59(4):423**
- **S. C. Snow, D. R. Pearson, et al. Heparin-induced haemorrhagic bullous dermatosis. Clinical and Experimental Dermatology (2018) 43, pp393–398.**
- **Perrinaud A, Jacobi D, Machet MC, Grodet C, Gruel Y, Machet L. Bullous hemorrhagic dermatosis occurring at sites distant from subcutaneous injections of heparin: three cases. J Am Acad Dermatol 2006;54(Suppl):S5-7.**
- **Beltraminelli H, Itin P, Cerroni L. Intraepidermal bullous hemorrhage during anticoagulation with low-molecular-weight heparin: two cases. Br J Dermatol 2009;161:191-3.**

¡GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

