



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



CASO CLINICO

Rash cutaneo in corso di terapia con eparina: quando è allergia all'eparina?

*Cutaneous reactions to heparin therapy:
when are they caused by heparin allergy?*

Giuliana Zisa, Francesca Riccobono, Maurizio Galimberti *

AOU "Maggiore della Carità", SCU Allergologia Immunologia Clinica,
SS Allergologia (Responsabile: dott. Maurizio Galimberti), Novara

Ricevuto l'8 febbraio 2010; accettato il 7 settembre 2010
disponibile online il 3 dicembre 2010

KEYWORDS

Delayed-type allergy;
Heparin sodium;
Nadroparin calcium;
Pentasaccharide
fondaparinux;
Hypersensitivity
reactions;
Skin tests.

Summary

Introduction: Little is known about the incidence and causes of heparin-induced skin lesions. The most commonly reported causes are delayed-type hypersensitivity reactions. We describe 3 patients who were referred to our staff between March and October 2009 for suspected heparin allergies. All were scheduled to undergo major surgery (cardiovascular or orthopedic).

Materials and methods: All 3 patients reported the development of itchy, erythematous rashes a few days after the subcutaneous administration of heparin (nadroparin calcium in cases 1 and 2, unspecified in case 3). Each of them underwent a diagnostic work-up for heparin allergy, which included prick and intradermal tests with commonly used heparins and patch testing with undiluted heparins and disinfectants.

Results: Patch tests with disinfectants were negative in all 3 cases. In case 2, all allergological tests were negative. In cases 1 and 3, delayed positivity emerged for nadroparin calcium and at least one other heparin tested. Intravenous and/or subcutaneous provocation testing was done with an alternative heparin which produced negative results in skin tests (heparin sodium in case 1, pentasaccharide fondaparinux in case 3). In both cases the alternative drug was tolerated. After our evaluation, all 3 patients underwent surgery with no heparin-related complications.

Discussion: The presenting clinical features in these 3 cases provided no information on which reactions were likely to be allergic: all 3 patients presented with similar local delayed reaction. The allergic reactions were identified only after cutaneous testing.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: AOU "Maggiore della Carità", SCU Allergologia Immunologia Clinica, SS Allergologia, C.so Mazzini 18 - 28100 Novara.
E-mail: maurizio.galimberti@maggioreosp.novara.it (M. Galimberti).

Casi clinici

Descriviamo i casi di 3 pazienti di sesso femminile inviate alla nostra osservazione nel periodo tra marzo e ottobre 2009 per sospetta allergia ad anticoagulanti in previsione di interventi maggiori ortopedici o cardiovascolari.

Caso n. 1

Paziente di 62 anni con aneurisma dell'aorta ascendente, stenoinufficienza aortica di grado severo su valvola bicuspidale, sintomatica per attacchi ischemici transitori ricidivanti. Riferisce comparsa di rash eritematoso pruriginoso, localizzato all'addome, a distanza di qualche giorno dalla somministrazione sottocutanea (sc.) di eparina imprecisata utilizzata circa 10 anni prima. Nel 2008 analogo reazione cutanea ritardata localizzata nel punto di iniezione di enoxaparina sodica prescritta per trattare episodio di tromboflebite alla gamba sinistra in insufficienza venosa periferica.

Caso n. 2

Paziente di 54 anni con insufficienza mitralica severa da prolasso di entrambi i lembi, classe funzionale NYHA II e ipotiroidismo. Ricoverata a fine febbraio 2009 per essere sottoposta a intervento di plastica mitralica, ha sospeso il warfarin 5 giorni prima dell'intervento iniziando la somministrazione di nadroparina calcica 0,4 mL 2 volte/die per via sc. Il secondo giorno, dopo circa 12 ore dall'ultima somministrazione, viene segnalata una reazione locale in sede di iniezione con comparsa di eritema, prurito, indurimento. La signora ha proseguito la terapia sc in previsione dell'intervento, ma all'osservazione clinica al momento del ricovero i cardiocirurghi hanno deciso di sospendere il trattamento e di rimandare l'intervento nel sospetto di allergia all'eparina per la presenza di rash addominale, prurito, rubor fino ad aspetto cianotico della pelle da vasoplegia.

Alla nostra prima valutazione, avvenuta 7 giorni dopo la sospensione dell'eparina, si evidenziava all'esame obiettivo la presenza di lesione nodulare eritematosa di circa 4 x 2 cm di diametro in fossa iliaca destra.

Caso n. 3

Paziente di 62 anni in attesa di essere sottoposta a intervento di protesi al ginocchio destro, rimandato per consentire gli accertamenti diagnostici necessari a definire l'origine di rash eritematoso pruriginoso comparso dopo 15 giorni dall'inizio di terapia sc con nadroparina calcica.

Materiali e metodi

Le 3 pazienti sono state sottoposte all'iter diagnostico per escludere uno stato di ipersensibilità verso l'eparina secondo le indicazioni della letteratura [1-4].

A tale scopo sono state eseguite prove cutanee per valutare lo stato di sensibilizzazione allergica mediante prick test (SPT) con diversi tipi di eparine indiluite non frazionate (eparina calcica, eparina sodica), a basso peso molecolare (nadroparina calcica, enoxaparina sodica) e il pentasaccaride

fondaparinux; test intradermici (ID) con 0,05 mL delle eparine testate alla diluizione di 1:1.000, 1:100, 1:10; patch test (PT) con le eparine indiluite.

Tutte e 3 le pazienti sono state sottoposte a PT per la serie disinfettanti: acqua ossigenata 10 volumi diluita al 3%, alcol etilico puro ct*, alcol isopropilico 10% in acqua*, clorammina T 0,5% in acqua*, clorexidina diacetato 0,5% in acqua*, m-cresolo 2%*, formaldeide 1% in acqua*, mercurio bicloruro 0,05% in acqua*, mercuriocromo 0,1% in acqua*, vioformio 5%*, violetto di genziana 2%*, verde brillante 2%*, benzalconio cloruro 0,1% in vaselina 5 mL**, diclorofene 0,5% in vaselina 5 mL**, esaclorofene 1% in vaselina 5 mL**, fenilmercurio nitrato 0,01% in vaselina 5 mL**, glutaraldeide 0,3% in vaselina 5 mL**. (* Prodotto e distribuito da FIRMA SpA, Firenze. ** Prodotto da Brial Allergen GmbH, Greven, Germania; distribuito da Lofarma SpA, Milano.)

SPT e ID sono stati eseguiti sulla superficie volare dell'avambraccio; i PT sono stati applicati sul dorso in sede interscapolare mediante apposito apparato testante "finn chamber" e lasciati in situ per 48 ore.

La lettura dei test cutanei è stata eseguita a 20 minuti per SPT e ID; a 48, 72 e 96 ore per ID e PT dopo rimozione degli stessi a 48 ore.

Nel caso clinico n. 2 l'intensità della reazione locale con rubor e cianosi della pelle ha suggerito il dosaggio degli anticorpi anti-PF4-eparina, per escludere una piastrinopenia indotta da eparina, con esito negativo. Per la paziente n. 1, prima del ricovero in cardiocirurgia è stato richiesto uno screening per le malattie trombotiche ed emorragiche con la ricerca degli anticorpi anti-PF4-eparina ed effettuazione del test di Coombs indiretto, con esito negativo.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki, e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

Risultati

In tutti e 3 i casi i PT per la serie disinfettanti e per le eparine sono risultati negativi (*tabella 1*).

- Nel caso clinico n. 1 è stata riscontrata una positività dell'intradermoreazione per la nadroparina calcica, l'eno-xaparina sodica e l'eparina calcica alla lettura a 48, 72 e 96 ore (*fig. 1*). È stato eseguito challenge per via sc con l'eparina sodica indiluita risultata negativa alle prove cutanee. L'eparina sodica è stata poi testata per infusione il giorno precedente l'intervento ed è stata continuata durante l'intervento e nel postintervento cardiocirurgico senza alcun effetto avverso.
- Nel caso clinico n. 2 tutti i test allergologici eseguiti hanno avuto esito negativo. La paziente è stata avviata all'intervento chirurgico, effettuato con successo.
- Nel caso clinico n. 3 è stata riscontrata una positività dell'intradermoreazione per la nadroparina calcica, l'eno-xaparina sodica, l'eparina calcica e l'eparina sodica alla lettura a 48, 72 e 96 ore. Le prove cutanee (SPT, ID, PT) con il pentasaccaride fondaparinux hanno dato esito negativo; pertanto, è stato effettuato il challenge per via sc con fondaparinux, che è stato ben tollerato. La paziente è stata operata con successo.

Tabella 1 Caratteristiche cliniche ed esito dei test cutanei effettuati.

Pz	S	Età	Ep	Reaz	Esito delle prove cutanee														
					SPT/ID*					ID**					PT**				
					Ndr	Enx	ES	EC	Fnd	Ndr	Enx	ES	EC	Fnd	Ndr	Enx	ES	EC	Fnd
1	F	62	imp/Enx	Erit.prun	-	-	-	-	nt	+	+	-	+	nt	-	-	-	-	nt
2	F	54	Ndr	Erit.prun	-	-	-	-	nt	-	-	-	-	nt	-	-	-	-	nt
3	F	62	Ndr	Erit.prun	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-

Pz = paziente; S = sesso; Ep = eparina con cui si ha avuto la reazione; * = lettura prove cutanee a 20 minuti; ** = lettura prove cutanee a 48, 72, 96 h.

Ndr = nadroparina calcica, Enx = enoxaparina sodica, ES = eparina sodica, EC = eparina calcica Fnd = fondaparinux, imp = eparina imprecisata.

Erit = eritema; nt = non testato.

Discussione

Nonostante il loro vasto impiego, le reazioni allergiche alle eparine sono rare.

Le più frequenti reazioni allergiche sono di tipo cellulomediato, con un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di placche eritematose pruriginose nel punto di iniezione e talvolta di esantema maculo-papulare [1,2]. La prosecuzione del trattamento con eparina sc può provocare un'evoluzione della reazione allergica, che da locale potrebbe diventare sistemica con rash cutaneo generalizzato [5,6].

Nelle pazienti da noi valutate è stata individuata una sensibilizzazione allergica di tipo ritardato in due terzi dei casi con riscontro di un'estesa cross-reattività fra i diversi tipi di eparine, come evidenziato anche da altri studi [1,5-9]. Nel terzo caso, in cui le cutireazioni sono risultate positive per l'eparina calcica, l'eparina sodica, la nadroparina calcica e l'enoaxaparina sodica, è stato testato anche il fondaparinux sodico, che è risultato negativo ai test cutanei e che è stato tollerato dopo la somministrazione sc. Una cross-reattività con il fondaparinux sodico, pentasaccaride sintetico in grado di inibire il fattore X, sembra essere più rara [7,10], benché segnalazioni di case-report evidenzino una possibile cross-reattività anche con questo tipo di eparina [11].

I pazienti con reazioni di tipo cellulomediato verso eparine a basso peso molecolare sembrano possano tollerare eparine non frazionate (eparina calcica, eparina sodica)



Figura 1 Caso clinico n. 1: intradermoreazioni positive per (dall'alto verso il basso) nadroparina calcica, enoxaparina sodica ed eparina calcica.

per via endovenosa (ev). La tolleranza per via ev anche per un tipo di eparina che ha dato una reazione locale ritardata per via sc potrebbe essere condizionata dalla differente processazione e presentazione antigenica, dalla mancanza di una particolare proteina per formare l'allergene completo e/o da un processo di "homing" specifico a livello dermico delle cellule T selettivamente sensibilizzate [1,8,9].

Per la diagnosi di reazione allergica di tipo ritardato (cellulo-mediato) si utilizzano le intradermoreazioni e i PT con lettura a 48, 72 e 96 ore. Nella nostra casistica, in due terzi delle pazienti testate si è evidenziata una positività alla lettura delle intradermoreazioni, mentre tutte quante presentavano PT negativi alla lettura fino a 96 ore confermando il fatto che dal punto di vista diagnostico i test intradermici appaiono i più sensibili fra i test cutanei [1,2,12]. Abbiamo eseguito anche i PT per i disinfettanti escludendo un ruolo degli eventuali eccipienti contenuti nelle preparazioni epariniche [1,3].

La possibile presenza di contaminanti nel farmaco viene solitamente valutata alla produzione mediante test di screening quali l'elettroforesi capillare e la risonanza magnetica nucleare protonica [13]. Tuttavia, occorre ricordare il caso del contaminante condroitina solfato ipersolfato che ha determinato, tra la fine del 2007 e l'inizio del 2008, reazioni avverse con un quadro suggestivo di reazione anafilattica caratterizzato da addominalgia, diarrea, nausea, vomito, dispnea, ipotensione, e più raramente, reazioni cutanee quali orticaria e flushing [14,15]. Il meccanismo alla base della reazione sembra essere la capacità della condroitina solfato ipersolfato di indurre l'attivazione della callicreina con accumulo di bradichinina [13,14]. Si tratta, quindi, di reazione immediata differente da quanto rilevato nelle pazienti studiate. La ricerca degli anticorpi anticomplesso eparina-PF4 è stata eseguita per escludere una possibile trombocitopenia indotta da eparina, condizione immunomediata (reazione di II tipo Ig-G mediata) che può complicarsi con lo sviluppo di trombosi arteriosa e venosa e con una diatesi emorragica [16-18].

Conclusioni

Le 3 pazienti presentavano analogo quadro clinico con reazione locale nella sede di somministrazione dell'eparina per via sc. La presentazione clinica non permetteva di identificare quali di loro potessero essere allergiche all'eparina, ma

dopo l'esecuzione delle prove cutanee per le principali eparine in uso è stato possibile individuare una sensibilizzazione allergica di tipo cellulo-mediato in 2 su 3 delle pazienti valutate. Nel secondo caso si trattava di una reazione nella sede di inoculo con meccanismo non immunologico: è stata esclusa una reazione di tipo allergico verso le eparine testate, che quindi potevano essere usate nel rispetto delle indicazioni della scheda tecnica.

Dopo la valutazione allergologica, tutte e 3 le pazienti hanno potuto essere sottoposte con successo all'intervento chirurgico programmato.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61(12):1432–40.
- [2] Pecquet C, Vermeulen C, Natta P, Sauvan C, Mathelier-Fusade P, Leynadier F, et al. The utility of skin tests in patient with a suspected cutaneous reaction to heparin. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S147.
- [3] Bonifazi F, Senna G, Bilò MB. Reazioni allergiche e pseudoallergiche da farmaci. 2004. Update International Congress Edizioni.
- [4] Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel MC. *Drug Allergy*, 4th Ed., Paris: Editions de Condè; 2008.
- [5] Poza-Guedes P, González-Pérez R, Canto G. Different patterns of cross-reactivity in non-immediate hypersensitivity to heparins: from localized to systemic reactions. *Contact Dermatitis* 2002;47(4):244–5.
- [6] Palacios Colom L, Alcántara Villar M, Luis Anguita Carazo J, Ruiz Villaverde R, Quiralte Enriquez J. Delayed-type hypersensitivity to heparins: different patterns of cross-reactivity. *Contact Dermatitis* 2008;59(6):375–7.
- [7] Borch JE, Bindslev-Jensen C. Delayed-type hypersensitivity to heparins. *Allergy* 2004;59(1):118–9.
- [8] Trautmann A, Seitz CS. Heparin allergy: delayed-type non-IgE-mediated allergic hypersensitivity to subcutaneous heparin injection. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):469–80.
- [9] Jappe U, Juschka U, Kuner N, Hausen BM, Krohn K. Fondaparinux: a suitable alternative in cases of delayed-type allergy to heparins and semisynthetic heparinoids? A study of 7 cases. *Contact Dermatitis* 2004;51(2):67–72.
- [10] Maetzke J, Hinrichs R, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Fondaparinux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. *Allergy* 2004;59(2):237–8.
- [11] Maetzke J, Hinrichs R, Schneider LA, Scharffetter-Kochanek K. Unexpected delayed-type hypersensitivity skin reactions to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Allergy* 2005;60(3):413–5.
- [12] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(1):45–51.
- [13] Guerrini M, Shriver Z, Bisio A, Naggi A, Casu B, Sasisekharan R, et al. The tainted heparin story: an update. *Thromb Haemost* 2009;102(5):907–11.
- [14] Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med* 2008;359(25):2674–84.
- [15] Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):625–36.
- [16] Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009;181(8):477–81.
- [17] Newkirk CE. Heparin-Induced thrombocytopenia (HIT): a case study. *Clin Lab Sci* 2010;23(1):5–11.
- [18] Wester JP, Haas FJ, Biesma DH, Leusink JA, Veth G. Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30(10):1927–34.