

# HIPERSENSIBILIDADE RETARDADA A HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR – QUE ALTERNATIVA À ANTICOAGULAÇÃO?

Ana Brinca<sup>1</sup>, Felicidade Santiago<sup>2</sup>, Leonor Ramos<sup>1</sup>, Óscar Tellechea<sup>3</sup>, Margarida Gonçalo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia/Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço e Professor de Dermatologia/Consultant Chief, Professor of Dermatology and Venereology

<sup>4</sup>Chefe de Serviço de Dermatologia/Consultant Chief, Dermatology and Venereology  
Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

**RESUMO** – Um doente de 75 anos de idade, obeso, realizou terapêutica anticoagulante por trombose venosa profunda (TVP) do membro inferior: heparina clássica endovenosa durante 3 dias e dalteparina subcutânea durante 10 dias. Três dias depois do término do tratamento o doente é observado por placas eczematiformes nos locais de administração da heparina de baixo peso molecular (HBPM). Os testes epicutâneos, prick, intradérmicos e subcutâneos realizados sequencialmente com várias HBPM e fondaparinux foram negativos nas leituras imediatas e às 48h. Às 72 horas sugeriram lesões eczematiformes nos testes intradérmicos e subcutâneos à enoxaparina, fraxiparina e dalteparina, confirmando o diagnóstico de hipersensibilidade retardada a HBPM. Os testes com o fondaparinux foram negativos, considerando-o uma alternativa anticoagulante segura. Os testes epicutâneos revelaram discreta reacção em D7 apenas à dalteparina e fraxiparina. Os testes de alergia, sobretudo os intradérmicos, com várias heparinas e heparinóides são essenciais para confirmar o diagnóstico e identificar alternativas seguras em caso de necessidade de anticoagulação futura, como neste doente com factores de risco para TVP.

**PALAVRAS-CHAVE** – Anticoagulantes; Hipersensibilidade Retardada; Heparinas de baixo peso molecular; Erupções Cutâneas; Testes Cutâneos.

## DELAYED HYPERSENSITIVITY TO LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN - WHAT ALTERNATIVE TO ANTICOAGULATION?

**ABSTRACT** – A 75 year-old obese patient was submitted to anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT) of the lower limb: classic intravenous heparin for 3 days and subcutaneous dalteparin for 10 days. Three days after the end of treatment the patient developed eczema-like plaques at the subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) injection sites. Prick, intradermal and patch tests were performed using heparins and fondaparinux, and were inconclusive or negative at 30 minutes and at 48 hours, therefore, subcutaneous tests were then performed. At D3 and D7 intradermal tests were positive for fraxiparin, dalteparin and enoxaparin and subcutaneous tests were also positive at D5. All tests were negative for fondaparinux, considered a safe anticoagulant alternative. Allergy testing with several heparins and heparinoids is essential to confirm delayed hypersensitivity to LMWH and identify safe alternatives in case of future need for anticoagulation, as in this patient with risk factors for DVT.

**KEY-WORDS** – Anticoagulants; Hypersensitivity, Delayed; Heparin, Low-Molecular-Weight; Drug Eruptions; Skin Tests.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.  
No conflicts of interest.

Por decisão do autor, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

## Caso Clínico

### Correspondência:

Dr.ª Ana Brinca

Serviço de Dermatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Dr. Mota Pinto  
3000-075 Coimbra, Portugal  
E-mail: anabrinca@gmail.com

### INTRODUÇÃO

As heparinas, polissacáridos aniónicos sulfatados, são utilizadas como anticoagulantes desde há décadas<sup>1</sup>. Dividem-se classicamente em **heparinas de elevado peso molecular** ou não fraccionadas – 10-20 kDa – como a sódica e a cálcica, e **heparinas de baixo peso molecular (HBPM)** ou fraccionadas – 4-6 kDa – como a enoxaparina, dalteparina, fraxiparina e nadroparina. Outros grupos de fármacos, os **heparinóides** como o danaparóide e o polissulfato de pentosano; os **pentassacáridos sintéticos** como o fondaparinux; e as **hirudinas recombinantes**, como a desirudina e lepirudina, foram posteriormente desenvolvidas<sup>2</sup>.

O sexo feminino, a obesidade e a terapêutica anticoagulante prolongada têm sido relatados como factores de risco para o desenvolvimento de hipersensibilidade retardada à heparina, que se manifesta uma a duas semanas após o início da terapêutica, ou mais precocemente em caso de sensibilização prévia, por eritema ou placas eczematiformes nos locais de injeção subcutânea, com prurido ou sensação de queimadura.

### CASO CLÍNICO

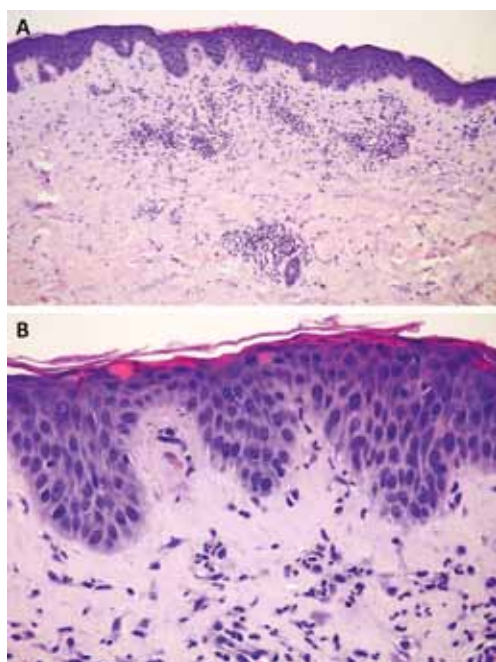
Um doente do sexo masculino, obeso, de 75 anos de idade foi anticoagulado com heparina não fraccionada, 30.000 UI ev contínuas, durante 3 dias, seguida de dalteparina subcutânea 15.000 UI por dia durante 10 dias, por uma trombose venosa profunda (TVP) do membro inferior. O tratamento decorreu sem quaisquer intercorrências. Três dias depois do término da terapêutica anticoagulante o doente é observado por placas de eczema na parede abdominal, nos locais de administração da dalteparina em injeção subcutânea (Fig. 1, A), com manchas equimóticas e violáceas com múltiplas vesículas milimétricas à superfície (Fig. 1, B). Não referia outras queixas além de prurido intenso nos locais da dermatose. O hemograma com contagem de plaquetas foi normal, e sem alteração significativa



**Fig. 1** - A – placas de eczema na parede abdominal; B – pormenor da lesão de eczema.

relativamente ao último valor registado na altura do internamento pela TVP. Realizou biópsia cutânea por *punch* nº 5 e o exame histológico revelou espongiose com esboço de vesícula e infiltrado linfocítico dermoepidémico (Fig. 2). Concluímos tratar-se de placas de eczema por hipersensibilidade retardada a HBPM, pelo que se colocava a questão de qual seria a alternativa à anticoagulação em caso deste doente, obeso, vir a necessitar de tratamento anticoagulante no futuro, pelo que realizamos testes cutâneos. Testamos várias HBPM: fraxiparina, dalteparina, enoxaparina, e ainda o pentassacárido sintético fondaparinux. Num primeiro tempo efectuamos testes epicutâneos, prick testes e

## Caso Clínico



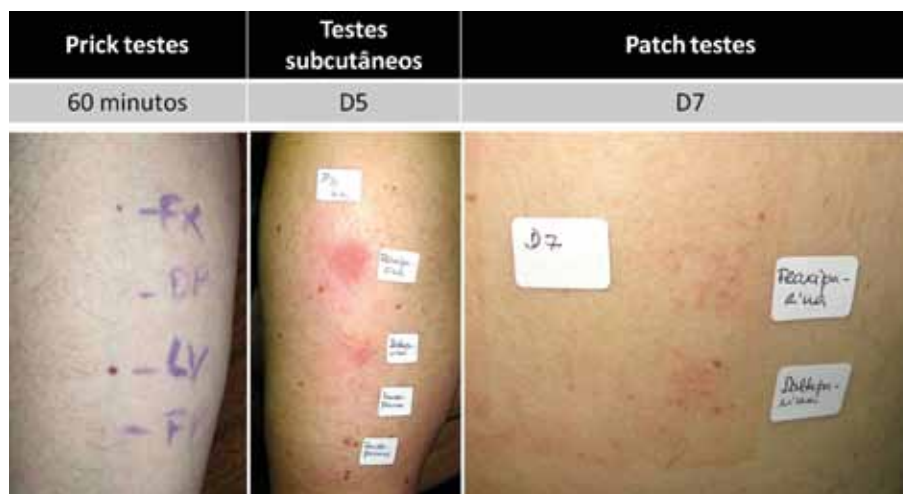
**Fig. 2** - Hematoxilina-eosina (A x200; B x400) de biopsia de placa de eczema abdominal: espongiose com esboço de vesícula e infiltrado linfocítico dermoepidérmico.

testes intradérmicos com os 4 produtos, que foram negativos ou duvidosos às 48h, pelo que realizamos nesta data testes subcutâneos. Os prick testes realizados na face extensora do antebraço esquerdo foram negativos na leitura aos 30 e 60 minutos (Fig. 3). Os testes intradérmicos realizados na face extensora do antebraço direito foram também negativos na leitura

imediate e duvidosos à dalteparina e enoxaparina às 48h. Já ao 3º dia revelaram-se positivos à fraxiparina, dalteparina e enoxaparina, e ao 7º dia ainda se observava a reacção positiva com vesículas (Fig. 4). Realizamos biopsia cutânea por *punch* nº5 na placa de teste positivo à fraxiparina, e mais uma vez observamos espongiose com esboço de vesícula e infiltrado linfocítico dermoepidérmico (Fig. 5). Os testes subcutâneos lidos ao 5º dia foram positivos, com vesículas, à fraxiparina e dalteparina (Fig. 3). Os testes epicutâneos realizados em *Finn-chambers* e aplicados no dorso tiveram leituras negativas ao 2º e 3º dia, mas positivas ao 7º dia (Fig. 3). O fondaparinux foi negativo em todos os testes (Tabela 1) pelo que será a alternativa mais segura caso o doente venha a necessitar de terapêutica anticoagulante no futuro. Com a realização dos testes observamos reactivação discreta das placas de eczema no abdómen, que se tornaram pruriginosas e eritematosas com raras pápulas.

### DISCUSSÃO

Os efeitos secundários das heparinas (se não especificado de outra forma, o termo “heparinas” refere-se às heparinas clássicas, HBPM, heparinóides e fondaparinux) são bem conhecidos, como o risco hemorrágico, a osteoporose, a queda de cabelo e a trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). As **lesões cutâneas induzidas pelas heparinas** são menos frequentes mas têm sido cada vez mais descritas nos últimos anos, sugerindo que ocorrerão com maior incidência do que



**Fig. 3** - Prick testes negativos aos 60 minutos; Testes subcutâneos positivos em D5; Patch testes positivos em D7.

## Caso Clínico

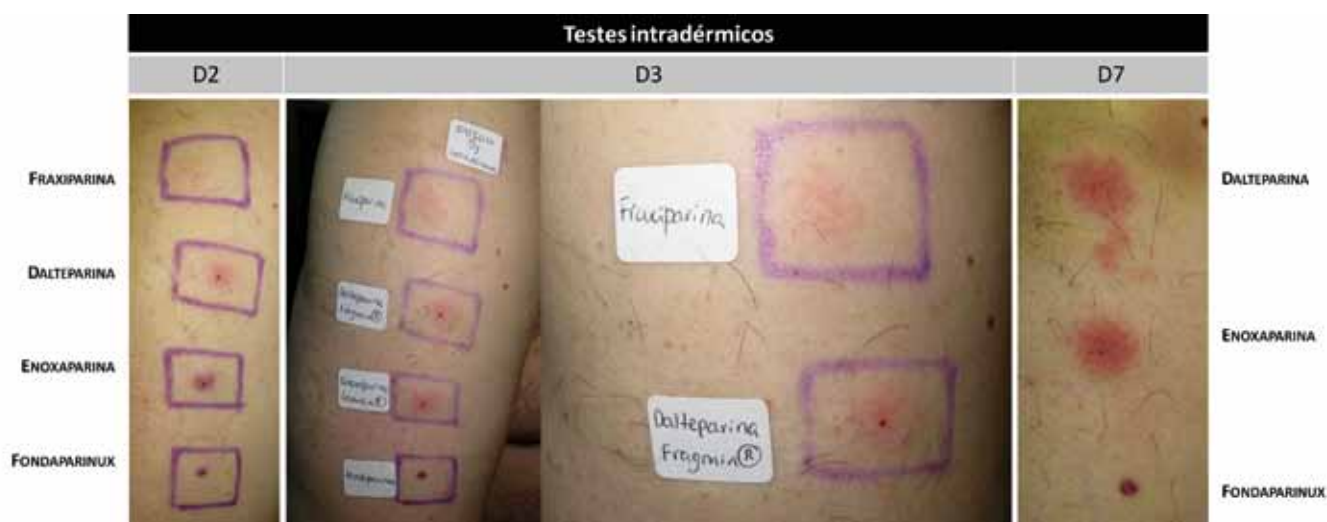


Fig. 4 - Testes intradérmicos com leituras duvidosas em D2 e positivas em D3 e D7.

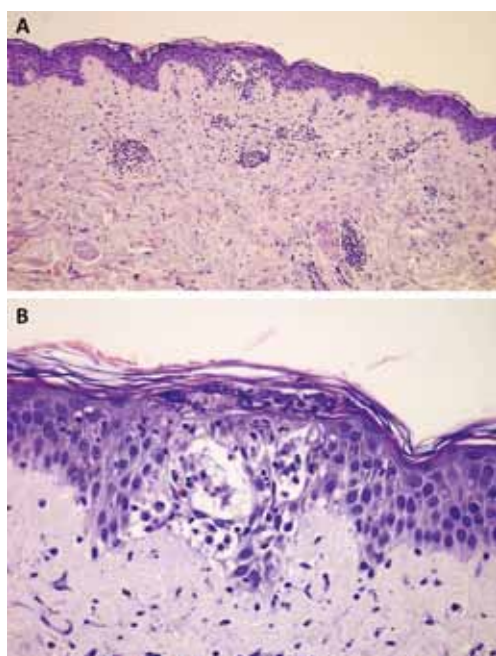


Fig. 5 - Hematoxilina-eosina (A x200; B x400) de biópsia de placa de teste positivo à fraxiparina: espongiose com esboço de vesícula e infiltrado linfocítico dermoepidérmico.

anteriormente julgado<sup>3,4</sup>. São maioritariamente de dois tipos: placas eczematiformes nos locais de administração de heparina subcutânea e necrose cutânea induzida pela heparina. Num estudo de 2009<sup>5</sup>, as placas eczematiformes são descritas com uma frequência de 7.5%, e confirmados alguns factores de risco, como

o sexo feminino, a obesidade e a terapêutica anticoagulante prolongada, já anteriormente descritos<sup>6</sup>. Caracterizam-se por eritema ou placas eczematiformes nos locais de administração que condicionam prurido ou sensação de queimadura, e que surgem uma a duas semanas após o início da terapêutica, ou mais precocemente em caso de sensibilização prévia. São uma manifestação de reacção de hipersensibilidade retardada, embora os determinantes antigénicos moleculares não estejam completamente identificados. Mais raras são as reacções de hipersensibilidade imediata às heparinas<sup>7</sup>. O principal diagnóstico diferencial perante um doente com lesões cutâneas induzidas pela heparina é a necrose cutânea induzida pela heparina, num contexto de trombocitopenia induzida pela heparina. Surge dentro de 5 a 14 dias após o início da terapêutica e é potencialmente fatal. Deve-se a anticorpos anti heparina-factor plaquetário 4, que levam a agregação plaquetária com trombose de grandes vasos e diminuição do nº de plaquetas, que pode ser ainda superior ao normal, mas inferior ao valor base do doente. Clinicamente as lesões necróticas induzidas pela heparina podem, numa fase inicial, assemelhar-se às lesões cutâneas por hipersensibilidade retardada<sup>8</sup> e não têm relação evidente com o local de administração.

Devido à semelhança estrutural da heparina clássica com as HBPM e o fondaparinux (pentassacárido sintético, cópia de parte da molécula de heparina), as **reacções cruzadas** podem ocorrer, pelo que a avaliação destes doentes através dos testes de alergias é mandatória, uma vez que as reacções adversas aos

## Caso Clínico

**Tabela 1 - Resultados dos testes de alergia a HBPM e fondaparinux.**

	PRICK	INTRADÉRMICOS	EPICUTÂNEOS	SUBCUTÂNEOS
FRAXIPARINA	Neg.	D2?, ⊕ 3 e 7	⊕ D7	⊕ D5
DALTEPARINA	Neg.	D2?, ⊕ 3 e 7	⊕ D7	⊕ D5
ENOXIPARINA	Neg.	D2?, ⊕ 3 e 7	Neg.	Neg.
FONDAPARINUX	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

fármacos anticoagulantes podem impor sérias limitações no tratamento das doenças trombóticas ou na sua profilaxia. Inicialmente pensava-se que se correlacionavam com o peso molecular, e que quanto maior este fosse, maior seria o risco de sensibilização<sup>9</sup>, mas em trabalhos mais recentes fala-se de um risco individual não relacionado com o peso molecular<sup>10</sup>. Alguns pacientes com hipersensibilidade retardada à heparina clássica ou a alguma HBPM, podem tolerar outra HBPM sem intercorrências, como tem sido descrito<sup>3,11</sup>. Os pacientes com hipersensibilidade retardada a HBPM toleram habitualmente a heparina clássica de administração endovenosa<sup>12,13</sup>. Contudo, a substituição por outra heparina pode levar a sensibilização adicional, reacção cruzada ou mesmo a uma erupção maculopapular generalizada<sup>10,14</sup>.

O caso clínico que apresentamos reitera a possibilidade de reacções cruzadas entre várias HBPM. O fondaparinux, contudo, não revelou positividade, o que está de acordo com relatos já publicados<sup>15,16</sup>, embora tenha sido associado a risco de hipersensibilidade retardada em 0.4% dos casos<sup>17</sup>. Já os heparinóides exibem reacção cruzada com as restantes heparinas em até 80% dos casos<sup>18</sup>, e portanto não são alternativas terapêuticas válidas. As hirudinas recombinantes não têm qualquer semelhança química e, portanto, não há risco de reactividade cruzada com as heparinas, contudo o risco de anafilaxia não é desprezível<sup>19</sup>.

Concluindo, as lesões cutâneas induzidas pela heparina não são raras, devendo ser inspeccionados os locais de administração, especialmente nos doentes de risco: mulheres obesas sob terapêutica anticoagulante prolongada. É essencial excluir trombocitopenia induzida pela heparina, através de biopsia cutânea (que revelará espongióse e infiltrado leucocitário no caso de HS retardada, e oclusão de vasos na derme no caso de necrose), pela contagem de plaquetas e restante investigação laboratorial dirigida se necessário. Uma vez excluída TIH, deve ser suspensa a HBPM, e substituída ou por heparina clássica ou por fondaparinux. Os testes epicutâneos são de uso limitado pelo elevado peso molecular

das moléculas<sup>20</sup>. Os intradérmicos são os mais sensíveis, devendo os testes de provocação subcutâneos ser reservados para quando os intradérmicos são inconclusivos ou negativos. Todas as alternativas deverão ser testadas, nomeadamente a heparina clássica, as HBPM e as sintéticas, com leituras até ao 7º dia<sup>21</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Craaford C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand.* 1937;79:407-26.
2. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2005;35 Suppl 1:12-20.
3. Koch P. Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids. Tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. *Contact Dermatitis.* 2003;49(6):276-80.
4. Santiago Sánchez-Mateos DI, Eguren C, de Argila D, Sánchez-Pérez J. Fondaparinux and lepirudin as therapeutic alternatives in a disseminated eczematous skin reaction to low-molecular-weight heparin. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(6):556-8.
5. 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.
6. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* 2006; 61(12):1432-40.
7. MacLaughlin EJ, Fitzpatrick KT, Sbar E, Jewell C. Anaphylactoid reaction to enoxaparin in a patient with deep venous thrombosis. *Pharmacotherapy.* 2002;22(11):1511-5.
8. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest.* 2005;127(5):1857-61.

## Caso Clínico

9. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost*. 2005;94(6):1265-9.
10. Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, Schmitt J, Boehncke WH, Ludwig RJ: The risk for cross-reactions after a cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction to heparin preparations is independent of their molecular weight: a systematic review. *Contact Dermatitis*. 2011;65:187-94.
11. Bircher AJ, Itin PH, Tsakiris DA, Surber C. Delayed hypersensitivity to one low-molecular-weight heparin with tolerance of other low-molecular-weight heparins. *Br J Dermatol*. 1995;132(3):461-3.
12. Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol*. 2005;128(3):389-92.
13. Boehncke WH, Weber L, Gall H. Tolerance to intravenous administration of heparin and heparinoid in a patient with delayed-type hypersensitivity to heparins and heparinoids. *Contact Dermatitis*. 1996;35(2):73-5.
14. Kim KH, Lynfield Y. Enoxaparin-induced generalized exanthem. *Cutis*. 2003 ;72(1):57-60.
15. Ludwig RJ, Beier C, Lindhoff-Last E, Kaufmann R, Boehncke WH. Tolerance of fondaparinux in a patient allergic to heparins and other glycosaminoglycans. *Contact Dermatitis*. 2003;49(3):158-9.
16. Schindewolf M, Ludwig RJ, Wolter M, Himsel A, Zgouras D, Kaufmann R, et al. Tolerance of fondaparinux in patients with generalized contact dermatitis to heparin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(3):378-80.
17. Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, Garbaraviciene J, Hecking C, Marzi I, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:913-9.
18. Grassegger A, Fritsch P, Reider N. Delayed-type hypersensitivity and cross-reactivity to heparins and danaparoid: a prospectiv study. *Dermatologic Surgery*. 2001;27:47-52.
19. Bircher AJ, Czendlik CH, Messmer SL, Müller P, Howald H. Acute urticaria caused by subcutaneous recombinant hirudin: evidence for an IgG-mediated hypersensitivity reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:994-6.
20. Nino M, Patruno C, Zagaria O, Balato N. Allergic contact dermatitis from heparin-containing gel: use of scratch patch test for diagnosis. *Dermatitis*. 2009;20(3):171-2.
21. Palacios L, Alcántara M, Luis J, Ruiz R, Quiralte J. Delayed-type hypersensitivity to heparins: different patterns of cross-reactivity. *Contact Dermatitis*. 2008;59(6):375-7.