

Reacções retardadas a heparinas de baixo peso molecular - estudos de Imunologia e de reactividade cruzada

Delayed reactions to low molecular weigh heparins - immunologic and cross-reactivity studies

AT Silva*, R Rodriguez**, T Fernandez**, M Valenzuela**, MC Rondon***, MS Fuentes***, M Mayoral***, MJ Torres***, M Blanca***

* *Interna de Imunoalergologia do Hospital Pulido Valente*

** *Laboratorio de Investigación, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha*

*** *Servicio de Alergia, Hospital Carlos Haya, Málaga, Espanha*

Resumo

As heparinas são moléculas anticoagulantes pelas suas propriedades de inibição do factor Xa da coagulação e são utilizadas há mais de 50 anos; recentemente tem-se assistido ao aumento de utilização de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), por apresentarem melhor perfil de segurança e por serem muito eficazes no tratamento do síndrome coronário agudo e também na profilaxia e tratamento de trombozes venosas profundas.

Neste trabalho descreve-se o caso clínico de uma doente que desenvolveu uma reacção local no período de 24 horas após a administração subcutânea de uma HBPM. Testes laboratoriais e estudos histológicos foram realizados no sentido de elucidar os mecanismos imunológicos envolvidos.

Abstract

Heparins are anticoagulant drugs, used for more than 50 years, with anti-factor-Xa properties; more recently there has been an increment in the utilization of low molecular weight heparins (LMWH) especially for their benefits in the treatment of acute coronary syndrome and for the prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis.

In this manuscript we describe the case report of a patient who developed local symptoms appearing 24 hours after a LMWH application. Biopsy studies and laboratorial tests were used in order to elucidate the immunologic mechanism involved.

INTRODUÇÃO

A terapêutica anticoagulante com heparina é utilizada há mais de 5 décadas.¹ Nos últimos anos aumentou a utilização de heparinas de baixo peso molecular (HBPM), especialmente pelas suas indicações no síndrome coronário agudo e na profilaxia e tratamento da trombose venosa. Recentemente foram comercializadas moléculas distintas das heparinas, que partilham com elas as propriedades de inibição do factor Xa da coagulação e portanto as suas propriedades anti-coagulantes. São elas os heparinóides, as hirudinas recombinantes e o fondaparinux (tabela 1). Os heparinóides podem conter na sua composição cerca de 5% de moléculas similares às heparinas; as hirudinas recombinantes são moléculas produzidas laboratorialmente através de técnicas de biologia molecular a partir de leveduras e o fondaparinux é um pentassacárido sintético.

Embora não muito comuns têm sido descritas reacções de hipersensibilidade ao grupo das

heparinas, mais frequentemente do tipo de hipersensibilidade retardada.²⁻¹³ Indivíduos susceptíveis desenvolvem reacções de eritema, edema e infiltração dolorosa da pele, localizadas, e que surgem poucos dias após a administração subcutânea do fármaco em causa. Pontualmente foi descrito um caso de exantema generalizado atribuído à administração de enoxaparina.¹⁴ Mais raras ainda são as descrições de casos de reacções de hipersensibilidade imediata.¹⁵

Nos casos de hipersensibilidade conhecida às heparinas os outros grupos terapêuticos podem constituir, depois de um estudo clínico, alternativas seguras e eficazes.

CASO CLÍNICO

Mulher de 56 anos com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e hipercolesterolemia, apresentou uma reacção de eritema, edema e vesiculação cutânea 24 horas após a administração subcutânea de enoxaparina por trombose venosa profunda do membro inferior; esta lesão resolveu sem o aparecimento de zonas de necrose cutânea; referiu ainda sintomas de prurido ocular, com hiperémia conjuntival e eritema das pálpebras. Não se verificou outra sintomatologia. Não se registaram fenómenos hemorrágicos ou trombóticos na sequência deste tratamento.

Foram realizados testes de sensibilidade cutânea (TSC) por *prick* e intradérmicos (ID) com enoxaparina na concentração comercializada de 100mg/ml - não diluída, na face anterior do antebraço (com aplicação de controlo positivo com histamina a concentrações de 10mg/ml e 0.1mg/ml respectivamente e de controlo negativo com soro fisiológico a 9%) sendo que o teste por *prick* foi negativo e o teste ID positivo, com leitura às 48 horas.

Procedeu-se à realização de biópsia cutânea com dermatomo de 5 mm sendo o tecido fixado e corado com hematoxilina-eosina; o estudo histológico

Tabela 1 - Fármacos anticoagulantes com propriedades de inibição do factor Xa

■	HEPARINAS NÃO FRACCIONADAS (e.v.)
□	Heparina cálcica
□	Heparina sódica
■	HBPM (s.c.)
□	Nadroparina
□	Dalteparina
□	Enoxaparina
□	Reviparina
□	Certoparina
□	Tinzaparina
■	HEPARINÓIDES
□	Danaparóide
□	Pentosan sulfato
■	HIRUDINAS RECOMBINANTES
□	Desirudina
□	Lepirudina
■	FONDAPARINUX

Tabela 2

Hepar. sódica	Hepar. cálcica	Bemiparina	Dalteraparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina	Lepirudina	Fondaparinux
-	+	+	-	+	-	+	-	-

revelou: dermatite espongiiforme com infiltrado linfocitário peri-vascular, sem alterações necróticas.

Seguiu-se a realização de TSC com fármacos alternativos: heparina sódica, heparina cálcica, bemiparina, dalteraparina, nadroparina, tinzaparina, lepirudina e fondaparinux cujos resultados se mostram na tabela 2.

Por fim avaliou-se a tolerância à nadroparina com administração subcutânea deste fármaco, não se tendo registado qualquer reacção.

DISCUSSÃO

Esta doente apresentou um quadro de hipersensibilidade retardada à enoxaparina confirmado pela positividade do TSC intradérmico com esta molécula às 48 horas, e documentado pela histologia descrita.

Segundo os casos clínicos já publicados verifica-se frequentemente a presença simultânea de hipersensibilidade às heparinas não fraccionadas e às HBPM, assim como entre as diferentes HBPM, contudo alguns doentes toleram 1 ou mais HBPM sem problemas;² noutros casos assiste-se à associação de hipersensibilidade às heparinas e aos heparinóides (que podem conter cerca de 5% de heparina);³ aqui pode-se considerar como terapêutica alternativa a utilização de hirudinas recombinantes uma vez que não apresentam reactividade cruzada com as heparinas. Embora consideradas igualmente eficazes há que atender aos riscos de desenvolvimento de reacções de

hipersensibilidade retardada independente e também de ocorrência de choque anafilático.¹⁶

Os trabalhos efectuados com fondaparinux demonstraram a sua eficácia na prevenção de doença tromboembólica, sendo que até à data não se verificou reactividade cruzada com as heparinas.¹⁷⁻²⁰

Após estudo clínico de tolerância a esta doente foi proposta como terapêutica alternativa a utilização de nadroparina subcutânea.

Em suma a realização de estudos *in vivo* são essenciais para a identificação de terapêuticas anticoagulantes seguras e alternativas para os doentes com hipersensibilidade às heparinas.

Contacto:

Ana Teresa Silva
Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pulido Valente S.A.
Alameda das Linhas de Torres, nº117
1769-001 Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. Harenberg J, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Bayerl C, Kerowgan M. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy*. 1999;54:473-7.
2. 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*. 2004;49:276-80.
3. Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction.

- Br J Dermatology. 1990;123:507-14.
- López AC, Bueno MI, Arenas A, Villar JM, Sánchez GC. Reacción de hipersensibilidad cutánea por enoxaparina. *Medicina Clínica*. 2001;117:478.
 - García Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E, de la Torre Morín F. Delayed systemic reactions with flare-ups of previously negative intradermal skin tests to heparin. *Allergy*. 2003;58:685-6.
 - Borch JE, Bindslev-Jensen C. Delayed-type hypersensitivity to heparins. *Allergy*. 2004;59:118-9.
 - Poza-Guedes P, Gonzalez-Perez R, Canto G. Different patterns of cross-reactivity in non-immediate hypersensitivity to heparins: from localized to systemic reactions. *Contact Dermatitis*. 2002;47:244-5.
 - Nicolie B, Bonneau JC, Le Sellin J, Gay G, Leclere JM, Drouet M. Delayed hypersensitivity to heparins and heparinoids. *Allerg Immunol (Paris)*. 2002;34:47-50.
 - Cabanas R, Caballero MT, Lopez-Serrano MC, et al. Delayed hypersensitivity to enoxaparín. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:383-4.
 - Mendez J, Sanchis ME, de la Fuente R, et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparín. *Allergy*. 1998;53:999-1003.
 - Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Catteau B, Piette F, Bergoend H. Enoxaparín-induced cutaneous necrosis localized on insulin lipodystrophies. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124:397-400.
 - Valdes F, Vidal C, Fernandez-Redondo V, Peteiro C, Toribio J. Eczema-like plaques to enoxaparín. *Allergy*. 1998;53:625-6.
 - Mendez J, de la Fuente R, Stolle R, et al. Delayed hypersensitivity skin reaction to enoxaparín. *Allergy*. 1996;51:853-4.
 - Kim KH, Lynfield Y. Enoxaparín-induced generalized exanthema. *Cutis*. 2003;72:57-60.
 - MacLaughlin EJ, Fitzpatrick KT, Sbar E, Jewell C. Anaphylactoid reaction to enoxaparín in a patient with deep venous thrombosis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1511-5.
 - Fatal anaphylactic shock caused by lepirudin. *Prescribe Int* 2003; 12:64.
 - Cheng JW. Fondaparínux: a new antithrombotic agent. *Clin Ther*. 2002;24:1757-69.
 - Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J. Fondaparínux (Arixtra®), as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica*. 2003;88:32.
 - Maetzke J, Hinrichs R, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Fondaparínux as a novel therapeutic alternative in a patient with heparin allergy. *Allergy*. 2004;59:237-8.
 - Sacher C, Hunzelmann N. Tolerance to the synthetic pentasaccharide fondaparínux in heparin sensitization. *Allergy*. 2003;58: 1318-9.