

# Warfarine Bağlı Gelişen Deri Nekrozu

## WARFARIN INDUCED SKIN NECROSIS

Ömer TOPRAK\*, Zerrin ÖĞRETMEN\*\*, Yeşim ALTUN\*\*\*, Sakine Leyla ASLAN\*\*\*\*

\* Uz.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği,

\*\* Uz.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

\*\*\* Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

\*\*\*\* Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

### Özet

**Amaç:** Multipl deri nekrozları warfarin tedavisinin ciddi bir komplikasyonudur. Warfarinin deri nekrozu komplikasyonuna dikkati çekip, ayırıcı tanısının ve etiyopatogeneizde rol oynayan faktörlerin tartışılmasını amaçladık.

**Bulgular:** Olgumuz 50 yaşında bir erkek hastadır. Sol ventrikülde trombus bulunması nedeniyle warfarin tedavisi uygulanan olgumuzda tedaviden üç gün sonra ayak ve ellerde multipl deri nekrozları gelişti. Klinik ve histopatolojik olarak warfarine bağlı gelişen deri nekrozu tanısı alan hastanın, warfarin tedavisinin kesilmesi ile lezyonları geriledi.

**Sonuçlar:** Warfarine bağlı gelişen deri nekrozu nadir görülen bir olgudur. Eğer lezyonların warfarine bağlı olarak geliştiği anlaşılamazsa, tablo mortaliteye kadar varabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Warfarin, Deri nekrozu

T Klin Dermatoloji 2004, 14:50-54

### Summary

**Objective:** Multiple skin necrosis is a serious complication of warfarin treatment. This case report was presented to draw attention to the skin necrosis induced by warfarin and we discussed differential diagnosis and pathogenesis.

**Result:** Here we present a 50 years old man with multiple skin lesions which appeared on the legs and hands on the 3rd day of warfarin treatment due to left ventricular thrombosis. The lesions disappeared upon discontinuation of treatment.

**Conclusions:** Warfarin induced skin necrosis is a rare side effect. But if it's not diagnosed promptly, it may end up with loss of the patient.

**Key Words:** Warfarin, Skin necrosis

T Klin J Dermatol 2004, 14:50-54

Deri nekrozu, warfarin kullananların % 0.1–0.01’inde görülür (1). Komplikasyon gelişebileceği önceden belirlenemez. En sık orta yaştaki perimenapozal ve obez kadınlarda görülür. Kadınlarda, erkeklere göre dört kat daha sık ortaya çıkar. Bulgular ilacın başlanmasından en sık 3-6 gün sonra oluşur. Ancak 3-6 hafta ile 17 ay sonra ortaya çıkan olgular da vardır (1-3). Ciddi bir komplikasyon olup, mortalite ile sonuçlanabilir (4). Klinik gidiş ani başlar, çok ağrılıdır ve ödem vardır. Önce peteşi, ekimoz sonra bül ve gangrenöz nekroz ile ilerler (5,6). İlk kez 1943 yılında tanımlanmıştır. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, rutin koagülasyon testlerinde anormallik olmamasına rağmen, warfarin tedavisinin başlanması ile protein C’nin plazma

konsantrasyonunda ve aktivitesinde önemli azalma olduğu ve bunun geçici bir hiperkoagülasyona sebep olup, patogeneze sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (7,8). Ancak son zamanlarda protein S ve antitrombin 3’te azalma ve aktive protein C rezistansı ile ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir (4,9,10). Tedavi durdurulduktan sonra 48 saat içinde gerilemeye başlar ancak aylarca devam eden bir olgu da yayınlanmıştır (7). Histopatolojisinde dermal damarlarda tromboz gözlenmiştir (9).

Olgumuz az rastlandığı ve pek çok hastalıkla karışabildiği de göz önüne alınarak hem hatırlatmak hem de etyopatogeneizde rol oynayan faktörlerin tartışılması amacıyla sunulmuştur.

### Olgu

Beş yıldır iç hastalıkları kliniği tarafından konjestif kalp yetmezliği nedeniyle izlenen 50 yaşındaki erkek hasta, ayaklarındaki şişlik ve nefes darlığı şikayetinin artması üzerine 1 ay önce konjestif kalp yetmezliği tanısı ile dahiliye kliniğine yatırıldı. Fizik muayenesi ++/++ pretibial ödem, her iki akciğer alt zonda krepitan ralleri ve 2 cm hepatomegali dışında normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, periferik yayması, idrar tetkiki, sedimantasyon hızı, açlık kan şekeri, kan protein ve elektrolitleri, lipid düzeyleri normal sınırlarda, kan üre değeri: 100 mg/dl (normal değeri: 10-50 mg/dl), SGPT değeri: 51 U/L (normal değeri: 4-37 U/L) diğer laboratuvar bulguları normal sınırlarda saptandı. Çekilen elektrokardiyografisinde 8-10 vuru da bir gelen ventriküler ekstrasistol ve hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon, yapılan ekokardiyografide de sol ventrikülde trombus içeren anevrizma ve dilate kardiyomiyopati tesbit edildi. Telekardiyografisinde kardiyotorasik oran artmış olarak saptandı.

Bu tetkikler ve muayene bulguları sonucunda hastaya kalp yetmezliği, prerenal azotemi, atriyal fibrilasyon, dilate iskemik kardiyomiyopati, sol ventrikülde trombus tanıları konup, hastaya diüretik, koroner dilatör, digitoksin ve antikoagülan tedavi başlandı. Hastaya warfarin tb. 5 mg 2x1/gün verildikten üç gün sonra el ve ayaklarında purpura şeklinde ağrılı lezyonlar meydana geldi. Bunlar hemorajik bül ve hızla üzeri nekrotik krutlu ülser şekline dönüştü. Bunun üzerine yapılan dermatoloji konsültasyonunda, hastada vaskülit düşünülerek hasta dermatoloji kliniğine nakledildi. Her iki alt ekstremitede ödem, 0,5-2 cm çapa varan büyüklüklerde purpurik lezyonlar ve 2 cm' den el ayası büyüklüğüne varan üzeri nekrotik krutlu, keskin sınırlı ülser lezyonlar gözlemlendi (Resim1,2). Bunlardan punch biyopsi alındı. Lezyonlardan yapılan biyopside damar duvarında fibrinoid nekroz, ekstrasvaze eritrositler, karyorektik hücreler ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görüldü ve epidermal ülserasyonla beraber papiller dermada yoğun yangısal infiltrasyon tesbit edildi (Resim 3,4).



Resim 1. Hastanın el ve ayak lezyonlarının görünümü.



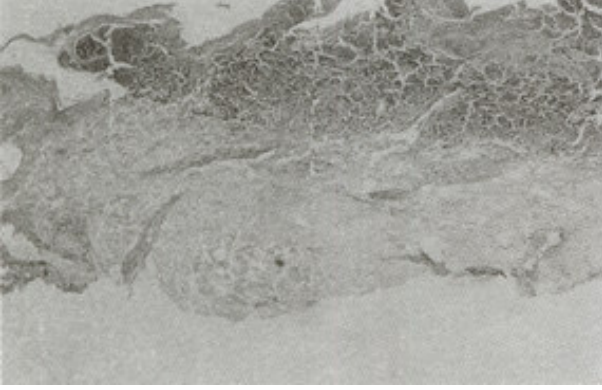
Resim 2. Ayak lezyonunun yakından görünümü.

Ani gelişen nekrotik lezyonların warfarine bağlı olabileceği düşünülerek kullanmakta olduğu warfarin tablet kesildi, yeni purpura ve ülser gelişimi durdu. Bu bulgularla hasta, warfarine bağlı gelişen deri nekrozu vakası olarak değerlendirildi.

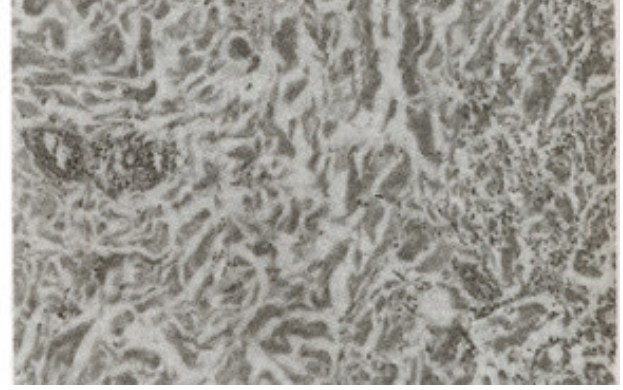
Hastanın iç hastalıkları yönünden gereken tedavilerine devam edildi. Warfarin tablet kullandığı dönemde protrombin zamanı 50 saniyeye kadar çıktı. Taze donmuş plazma verilip, kan transfüzyonu yapıldı. Nekrotik lezyonlara debrtman uygulandı ve antiseptik pansuman yapıldı. Lezyonlar giderek geriledi.

### Tartışma

Günümüzde warfarin çok sık kullanılmaktadır. Tromboembolik hastalıklar, atriyal fibrilasyonlar,



**Resim 3.** Lezyonun histopatolojik görünümü. Epidermal ülserasyon, papiller dermada yoğun yangısal infiltrasyon (HEX40).



**Resim 4.** Lezyonun histopatolojik görünümü. Damar duvarında fibrinoid nekroz ekstravaze eritrositler, karyorektik hücreler ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülüyor (HEX110).

konjestif kalp yetersizliği, perioperatif proflaksiler kullanım alanlarından bazılarıdır. Warfarine bağlı gelişebilecek deri nekrozu nadir görülür ama ani başlayabilmesi ve mortalite ile sonlanabilmesi nedeniyle önemlidir. Hastalar genelde obez veya daha önce tromboflebit veya pulmoner emboli nedeniyle tedavi görmüş bayan hastalardır. Ancak, bazı yayınlarda ise deri nekrozu komplikasyonunun warfarinin dozu veya altta yatan bir hastalık ve protrombin zamanı ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir. Warfarin, sentezi için K vitaminine ihtiyaç duyulan pıhtılaşma faktörleri olan II, VII, IX, X'un ve antikoagülan proteinler olan Protein C ve S'nin sentezini inhibe eder. Warfarinin en sık komplikasyonu hemorajik komplikasyonlardır. Hemorajik nekroz, ürtiker, makülopapüler döküntü, mor ayak parmağı görülen diğer komplikasyonlardır (1,3-5). Tüm dünyada 2003 yılına kadar yaklaşık 200 tane warfarine bağlı deri nekrozu olgusu rapor edilmiştir (1,5). Türkiye'de ise bir olgu sunumuna rastladık.

Olgumuz lezyonların yerleşim yeri ve cinsiyet olarak hastalığın az görüldüğü gruptadır. Erkeklerde yaklaşık 40 tane warfarine bağlı deri nekrozu bildirilmiştir. Lezyonlar genelde göğüs, kalça ve uylukta görülmesine rağmen yüz, ekstremiteler, hatta adrenal bezler ve incebarsak lokalizasyonu da bildirilmiştir(1,3,10). Bizim vakamızda da lezyonlar ağırlıklı olarak ayak ve ellerde görüldü. Deri nekrozları, warfarin kullanımını takiben orta-

lama 3-6 gün içinde başlar, tedavi durdurulduktan sonra kısa bir sürede geriler (5,12). Olgumuzda da lezyonlar warfarin tedavisine başlandıktan 3 gün sonra ortaya çıktı. Lezyonların ağrılı, keskin sınırlı, ülsere, ekimotik ve purpurik olması da tablo ile uyumluydu. Tedavinin kesilmesinden sonra yeni lezyon çıkmadı ve diğerleri de hızla geriledi.

Warfarine bağlı deri nekrozu nekrotizan fasiit, mikroembolizasyon, meme kanseri, venöz gangren, purpura fulminans, dekübit ülseri ile karışabilir. K Vitamini eksikliği ve heparin kullanımını da benzer tabloları oluşturabilir (2,5,13). Olgumuzda venöz gangren veya diğer damarsal patolojiler, dekübit ülseri, purpura fulminans, nekrotizan fasiit gibi lezyonlar yoktu. K vitamini eksikliği bulguları tespit edilmedi ve heparin kullanılmadı.

Hastalığın etyolojisinde rol oynadığı düşünülen Protein C ve S düzeyinin düşüklüğü, antitrombin 3 düzeyi düşüklüğü veya aktive protein C rezistansının tesbiti için çeşitli testler vardır. Bu testler gerek fiyatlarının pahalı oluşu gerekse de geç sonuç vermeleri nedeniyle tedavinin gecikmesine neden olabilir. Aynı zamanda bu testler warfarine bağlı gelişebilecek cilt nekrozu için spesifik belirleyici testler değildir. Sadece kendisinde veya ailesinde böyle bir hastalık veya tromboembolik hastalık öyküsü olanların warfarin kullanmadan önce bu testleri yaptırması uygun

olur. Warfarin, protein C seviyesini düşürerek zaten protein C'si eksik olan hastalarda fibrinolitik sistemin devre dışı kalmasını sağlayıp, tromboza eğilimi artırmaktadır. Özellikle derin dermal venül ve kapiller damarların lümen ve duvarlarında fibrin ve trombositlerin oluşturduğu oklüzyonlar, kütanöz infarktlara neden olurlar. Histolojik bulgular yaygın damar içi pıhtılaşma ile benzerdir. Ayırıcı tanıda bu hastalıkların da düşünülmesi gereklidir. Arteriyel tromboz nadirdir. O dönemde hastanemiz koşullarında kan protein C ve S düzeyleri tespit edilemediğinden, tablonun protein C eksikliğinemi yoksa protein S eksikliğinemi bağlı olduğu gösterilemedi. Normalde warfarine bağlı gelişen cilt nekrozunun histopatolojik bulgularında damar içerisinde fibrin ve trombositlerden oluşan trombüslerin görülmesi beklenmektedir. Bizim olgumuzda ise damar duvarında fibrinoid nekroz, ekstravaze eritrositler, karyorektik hücreler ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülmüş ve epidermal ülserasyonla beraber papiller dermada yoğun yanğısal infiltrasyon tesbit edilmiştir. Bu bulgular her ne kadar vaskülit düşündürüyor olsa da, PNL infiltrasyonunun, hastada aynı zamanda varolan el ve ayaklardaki cilt enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünüldü. Damar içinde fibrin ve nekrozun olması, aynı zamanda epidermal ülserasyonun tabloya eşlik etmesi nedeniyle bu vakada beklenen histopatolojik bulgulardandır. Daha önce yayınlanmış olan 200 dolayındaki vakanın hepsinde mikrovasküler trombüs gösterilememiştir. Bizim vakamızda da damar içi trombüs tesbit edilemedi. İlacın başlanmasından sonra lezyonların aniden ortaya çıkması ve ilacın kesilmesiyle hızla gerilemesi ayrıca lezyonların makroskobik görünümü ve warfarine bağlı gelişen cilt nekrozu ile uyumlu olabilen diğer histopatolojik bulguların varlığı, lezyonların warfarine bağlı geliştiğini düşündürdü.

Mutlak antikoagülan endikasyonu olan ve warfarine bağlı deri nekrozu oluşmuş olgularda yapılan araştırmalarda, warfarin tedavisinin kesildikten sonra tekrar başlanmasının hastalığın tekrarlamasına yol açmayabileceği gösterilmiştir (1). Düşük doz warfarinin tek başına veya heparin ile birlikte verilebileceği bildirilmektedir. Bazı

birlikte verilebileceği bildirilmektedir. Bazı yayınlar ise warfarini belli bir süre kesip sadece heparin vermenin daha iyi olacağı görüşündedirler (6,14). Heparin olarak, fraksiyone olmayan heparini intravenöz veya düşük molekül ağırlıklı heparini cilt altı verebiliriz. Protein C içeren taze donmuş plazma, ayrıca pürifiye protein C'ye karşı geliştirilmiş antikorlar da verilebilir fakat pahalı bir yöntemdir. Bu olguda da yapılan konsültasyonlar sonucu hastanın kardiyak anevrizma ve trombüsü için cerrahi girişim düşünülmedi ve hastaya tekrar düşük doz warfarin başlanarak izleme alındı. İzlem süresince hastada cilt nekrozu gelişmedi.

Sonuç olarak, warfarin kullanan bir hastada cilt nekrozu geliştiği zaman, tablonun warfarinden kaynaklanmış olabileceğini düşünüp, antikoagülan tedavimizi buna göre düzenlemeliyiz. Eğer erken teşhis yapılmazsa cilt grefti, cerrahi girişim, mastektomi, ekstremite amputasyonu gerekebilir ve ölüm oluşabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000; 87:266-72.
2. Jillella AP, Lutchter CL. Reinstating warfarin in patients who develop warfarin skin necrosis. *Am J Hematol* 1996; 52:117-9.
3. Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP: Multicentric warfarin induced skin necrosis complicating heparin induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1999; 62:44-8.
4. Gailani D, Reese EP. Anticoagulant induced skin necrosis: in a patient with hereditary deficiency of protein S. *Am J Hematol* 1999; 60:231-6.
5. Piccoli GB, Quagra M, Quaglini P, Burder M. Acute digital gangrene in a long-term dialysis patient. *Med Sci Monit* 2002; 8:83-9.
6. Timmons J. Dressing selection for the treatment of coumarin necrosis. *Nurs Stand* 2000;14:66-8.
7. Lewandowski K, Zawilska K. New approaches for treating skin necrosis in protein C deficiency. *Pol Arch Med* 1993; 89:424-30.
8. Soundararajan R, Leehey DJ, Yu AW, Ing TS, Miller JB. Skin necrosis and protein C deficiency associated with vitamin K depletion in a patient with renal failure. *Am J Med* 1992; 93:467-70.
9. Anderson DR, Brill-Edwards P, Walker I. Warfarin induced skin necrosis: in 2 patients with protein S deficiency successful reinstatement of warfarin therapy. *Am J Hematol* 1999; 62:44.

10. Ng T, Tillyer ML. Warfarin-induced skin necrosis associated with Factor V Leiden and Protein S deficiency. Clin Lab Haematol, 2001; 23:261-4.
11. Ad-El D, Meirovitz A, Weinberg A. Warfarin skin necrosis: Local and systemic factors. Br J Plast Surg 2000;53:624-6.
12. Stewart AJ, Penman ID, Cook MK, Ludlam CA. Warfarin induced skin necrosis. Postgrad Med J 1999; 75:233-5.
13. Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia: a ten year retrospective study. Ann Rev Med 1999; 50:129-47.

14. Humphries JE, Gardner JH, Connely JE. Warfarin induced skin necrosis: recurrence in the absence of anticoagulant therapy. Am J Hematol 1991; 37:197-200.

---

**Geliş Tarihi:** 27.01.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Ömer TOPRAK  
İzmir Atatürk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi  
3. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR  
info@omertoprak.com  
www.omertoprak.com