

Síndrome vascular acral secundária à neoplasia de pâncreas. Relato de caso e revisão de literatura

Acral vascular syndrome secondary to pancreatic cancer: case report and literature review

José Narciso Jr.¹, Leonardo Rodrigues Melo¹, Sarah Gomes Peixoto¹, Marcelo Cidrão Frota¹, Kristopherson Lustosa Augusto¹, Lênora Maria de Barros e Silva¹, Francisco Theogenes Macêdo Silva¹

Recebido do Hospital Geral Waldemar de Alcântara, Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

Paciente do sexo feminino, de 65 anos, foi admitida em nossa instituição com síndrome do dedo azul. Durante a investigação diagnóstica para as principais etiologias possíveis, foi evidenciado adenocarcinoma de cabeça de pâncreas, tendo sido elaborada associação como manifestação paraneoplásica. A investigação da etiologia da síndrome do dedo azul é de suma importância para a conduta terapêutica adequada, já que as causas podem ter evolução extremamente grave na ausência de intervenção, como é o caso dos pacientes que apresentam tal síndrome secundária à neoplasias.

Descritores: Dedos/irrigação sanguínea; Isquemia; Neoplasias pancreáticas; Síndromes paraneoplásicas/etiologia; Dedos do pé; Diagnóstico diferencial; Humanos; Relato de casos

ABSTRACT

A 65-year-old female patient was admitted to our institution with the blue toe syndrome. During the diagnostic investigation for possible etiologies, pancreatic head carcinoma was evidenced, and an association as a paraneoplastic manifestation was established. The investigation of the etiology of the blue toe syndrome is very important for the proper treatment, since the causes may have extremely serious development in the absence of intervention, as it is the case of patients with this syndrome secondary to cancer.

Descritores: Fingers/blood supply; Ischemia; Pancreatic neoplasms; Paraneoplastic syndromes/etiology; Toes; Diagnosis, differential; Humanos; Relato de casos

1. Hospital Geral Waldemar de Alcântara, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 09/07/2016 – Data de aceite: 12/07/2016
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

José Narciso Jr.
Rua Dr. Pergentino Maia, 1.559 – Guajiru
CEP: 60860-040 – Fortaleza, CE, Brasil
Tel.: (85) 3025-5843/(85) 99693-6693 – E-mail: josenarcisojunior@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A síndrome do dedo azul (SDA) é uma desordem vascular, caracterizada pela presença de coloração azul ou violácea nas áreas distais de um ou mais dedos das mãos ou dos pés. É uma enfermidade dolorosa, que pode evoluir com ulceração, perda do tecido, infecções e gangrena, mas mantém os pulsos periféricos conservados.⁽¹⁻⁴⁾ A etiologia da SDA inclui extensa variação de doenças que levam à isquemia tecidual, por meio da diminuição do fluxo arterial, redução do retorno venoso e/ou circulação anormal do sangue.⁽²⁾ Dentre as principais causas de SDA identificadas estão as neoplasias.⁽⁴⁾ Uma vez que há risco de necrose e perda dos membros afetados, o reconhecimento precoce se impõe.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, iniciou, há 14 dias da nossa admissão, quadro de dor em região superior do abdome, desencadeada pela alimentação, associada à hiporexia. Há 10 dias, foi levada ao pronto-socorro devido a episódios de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, evoluindo com estado de mal epilético e pneumonia aspirativa associada, necessitando de ventilação mecânica por 3 dias, sem estabilidade hemodinâmica. Após extubação, evoluiu com cianose em pododáctilos e quirodáctilos, associada à dor intensa, sendo admitida em nossa enfermaria para investigação.

Como antecedentes, era portadora de hipertensão arterial sistêmica desde os 15 anos (em uso de losartan, anlodipino e espirolactona); e tinha história de dois acidentes vasculares cerebrais (2011 e 2014) e úlcera varicosa cicatrizada em perna direita. Na admissão, foi diagnosticada com *diabetes mellitus*. Negava tabagismo e etilismo. O pai falecera aos 86 anos por câncer de próstata e acidente vascular cerebral. Possuía sobrinha que falecera aos 46 anos por câncer gástrico. Relatou histerectomia anterior e úlcera varicosa tratada em perna direita.

Ao exame, apresentava estado geral regular, normocorada, consciente e orientada. Ausculta cardiopulmonar sem alterações, abdome com massa palpável e móvel em região mesogástrica (compatível com lipoma). Observada cianose de quirodáctilos (Figura 1) e pododáctilos (Figura 2), com pulsos periféricos palpáveis. Apresentava hemiparesia sequelar em dimídio direito.



Figura 1. Cianose fixa de quirodáctilos.



Figura 2. Cianose fixa de quirodáctilos.

Exames laboratoriais admissionais revelaram hemoglobina: 12,7g/dL; leucócitos: 18.400/mm³; linfócitos: 736/mm³; plaquetas: 189.000/mm³; velocidade de hemossedimentação: 35mm/hora; ureia: 43,4mg/dL; creatinina: 1,18mg/dL; hemocultura e urocultura negativas. Foram prescritos ácido acetilsalicílico, clexane em dose profilática e morfina. Outros exames solicitados (sorologias para sífilis, vírus das hepatites B e C vírus da imunodeficiência humana; fator antinuclear e

anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; anticardiolipina IgM e IgG; anticoagulante lúpico; anti-B2 glicoproteína 1; e mutação do fator V de Leiden) foram negativos. Alfafetoproteína e CA19-9 também foram normais. A dosagem de complemento foi normal, e a eletroforese de proteínas não revelou pico monoclonal. Foram prescritos ainda ivermectina (dose única) e albendazol (por 5 dias).

No terceiro dia da admissão em nossa enfermaria, foi iniciada pulsoterapia com dexametasona (100mg/dia). Ecodoppler-cardiograma transtorácico, e ultrassom doppler arterial dos membro superior esquerdo e membro inferior esquerdo não revelaram alterações. O ultrassom doppler venoso do membro inferior esquerdo revelou trombose venosa profunda de veias gastrocnêmicas e solares, além de tromboflebite segmentar de veia safena magna. O ultrassom doppler venoso do membro inferior direito revelou veia safena magna trombosada em coxa e perna. No sexto dia da admissão, foi iniciada anticoagulação plena com fondaparinux (7,5mg/dia) e suspensa pulsoterapia com dexametasona.

No 18º dia, houve surgimento de icterícia leve, que coincidiu com introdução da gabapentina para o quadro algico. Porém, mesmo após suspensão da medicação, a icterícia se manteve progressiva e associada a colúria e acolia fecal, além de desconforto em epigastro e hipocôndrio direito. As transaminases e os testes de função hepática, além das bilirrubinas, não apresentaram alterações significativas. Ao exame físico, percebeu-se sopro sistólico (novo) em foco aórtico (3+/6+). Courseou, logo em seguida, com piora clínica, leucocitose e febre, sendo considerada possibilidade de colangite e tendo sido ampliada a antibioticoterapia (cefepime para piperacilina + tazobactam).

Realizada tomografia computadorizada de abdome, que revelou aumento volumétrico do pâncreas, com lesão expansiva determinando irregularidade do contorno na cabeça e processo uncinado, além de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas. Havia, ainda, nódulos hepáticos heterogêneos (metástases), ascite e sinais de carcinomatose peritoneal (Figuras 3 e 4). A ecoendoscopia setorial guiou a biópsia da lesão na cabeça do pâncreas, cujo laudo histopatológico confirmou diagnóstico de adenocarcinoma. No 33º dia de internação, a paciente evoluiu a óbito devido a rebaixamento do sensorio e insuficiência respiratória.

DISCUSSÃO

Avaliação dos pacientes com síndrome do dedo azul

Componentes essenciais na identificação da causa da síndrome do dedo azul são a história clínica detalhada, o exame físico completo e o exames laboratoriais guiados de acordo com as hipóteses diagnósticas.

Diagnóstico diferencial

Síndrome do dedo azul por diminuição da perfusão arterial

Ateroembolismo

O ateroembolismo tem incidência que varia de 0,3 a 3,5% nas formas espontâneas.⁽²⁾ No entanto, esta condição

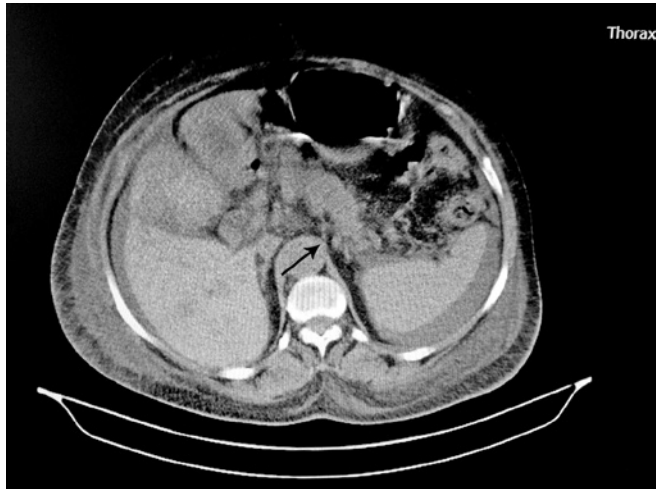


Figura 3. Lesão expansiva na cabeça do pâncreas (seta).

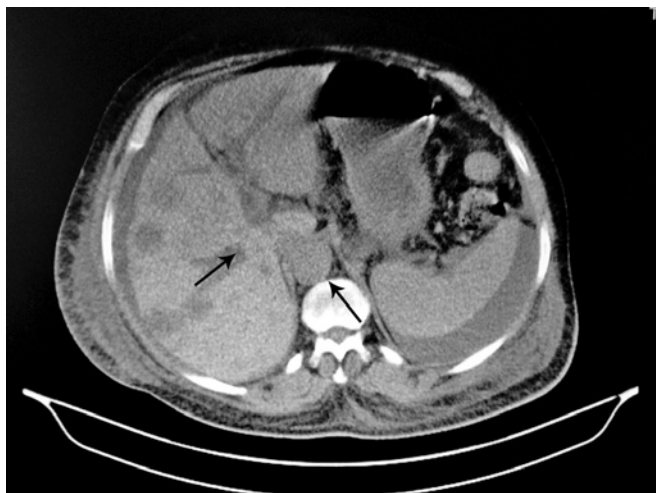


Figura 4. Múltiplas metástases hepáticas (setas).

é iatrogênica na maioria dos casos, sendo representada pela terapia anticoagulante a longo prazo (76%), angioplastia (50%) e cirurgia vascular (15%).⁽⁵⁾ As placas podem embolizar para os vasos retinianos, caracterizando as famosas placas de Hollenhorst.⁽⁶⁾ Na paciente do caso, tal patologia entra no diagnóstico diferencial, já que a mesma possuía vários fatores de risco para aterosclerose. No entanto, não houve nenhum procedimento vascular invasivo recente, e a paciente não fazia uso de terapia anticoagulante.

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Trata-se de uma desordem de caráter autoimune, em que o diagnóstico requer tanto achados clínicos quanto laboratoriais, gerando trombose em qualquer leito arterial, venoso ou de pequenos vasos, confirmada por exames de imagem ou estudo histopatológico, que exclua vasculite.⁽⁷⁾ A síndrome do anticorpo antifosfolípide pode ocorrer na ausência de outras doenças ou estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico. A característica clínica mais comum é a trombose venosa, mas pode também

ocorrer no contexto de obstrução do leito arterial, ocasionando cianose de extremidades. O livedo reticular é a manifestação cutânea mais comum. Manifestações neurológicas são também comuns, por meio de ataques isquêmicos transitórios e acidentes vasculares encefálicos.⁽²⁾ Na paciente do caso clínico em questão, poderíamos listar esta doença como hipótese diagnóstica, já que ela deu entrada no pronto atendimento com estado de mal epilético, evoluindo posteriormente com cianose fixa de dígitos. No entanto, se tal síndrome neurológica fosse responsabilizada pela síndrome do anticorpo antifosfolípide, somente haveria estabilização do quadro por meio de terapia imunossupressora. A paciente não possuía antecedentes obstétricos compatíveis, e a investigação imunológica foi negativa.

Endocardite infecciosa

Nesta entidade, diversas lesões podem ocorrer decorrente da embolização de vegetações a partir do coração, ocorrendo mais comumente nas mãos e pés, caracterizando as lesões de Janeway ou nódulos de Osler. Pode também cursar com embolização para os vasos retinianos, caracterizando as manchas de Roth.^(2,6) Em nossa paciente, foi possível descartar, pelo menos de forma parcial, tal patologia, pois não existia história de febre prolongada, as hemoculturas foram todas negativas e o ecocardiograma transtorácico foi negativo para vegetações. Infelizmente, não foi possível realizar o ecocardiograma transesofágico, devido à condição clínica débil da paciente.

Endocardite trombótica não bacteriana

Esta patologia consiste em um acometimento valvar por trombos de plaquetas e fibrina. É cerca de três vezes mais frequente em pacientes com doença neoplásica do que em outras desordens, nas quais os adenocarcinomas preponderam. Outros distúrbios associados se constituem de uma gama de doenças de caráter crônico e debilitante, o que levou à denominação de “endocardite marântica” (do latim “marasmo”).⁽²⁾ Quando associada ao lúpus eritematoso sistêmico, é denominada endocardite de Libman-Sacks. Esta hipótese é bastante plausível em nossa paciente, já que ela apresentava um adenocarcinoma de cabeça de pâncreas, inicialmente de forma oculta, no contexto da síndrome do dedo azul, além de cursar com sopro cardíaco em foco aórtico, o mais comumente acometido em tal entidade (45% dos casos).⁽⁸⁾ Apesar de um ecocardiograma transtorácico não definidor, precisaríamos de um ecocardiograma transesofágico para confirmar ou descartar esta hipótese de forma definitiva.

Síndrome vascular acral paraneoplásica

Esta entidade é caracterizada pela associação entre o fenômeno de Raynaud, gangrena ou acrocianose dos dedos das mãos e pés com neoplasias. Cerca de 60% das neoplasias descritas na literatura foram carcinomas de várias etiologias, especialmente os adenocarcinomas. As alterações cutâneas aparecem simultaneamente com o diagnóstico do câncer em cerca de 50% dos casos, precedem as neoplasias em cerca de 45%, com intervalo médio de 3,5 meses, e desenvolveram-se após a descoberta da malignidade em cerca de 5% dos pacientes. O achado mais comum é a gangrena (60%), seguida de fenômeno de Raynaud (50%) e acrocianose (25%). Os dedos são afetados

em cerca de 95% dos pacientes; ambos os dedos das mãos e pés são acometidos em 30% dos pacientes; e apenas os dedos do pé, em cerca de 5% dos pacientes. Em cerca de 50% dos casos, a isquemia digital regride após o tratamento da neoplasia.^(2,6)

Pouco se sabe do mecanismo fisiopatológico subjacente a esta síndrome. Os possíveis mecanismos incluem distúrbios na produção de citocinas vasoconstrictoras, embolia causada por pequenos trombos do tumor e hiperviscosidade sanguínea. A histopatologia revela necrose fibrinoide de artérias e veias.^(9,10) Algumas terapias propostas são compostas por uso de heparina, glicocorticoide, antiagregantes e agentes vasodilatadores - pouco eficazes, especialmente nas malignidades de alto grau. A terapêutica mais efetiva é a erradicação da neoplasia, se possível.⁽⁹⁾ Tentando encaixar esta síndrome no contexto clínico da paciente do caso, percebemos que há clara relação entre a acrocianose das mãos e pés com a neoplasia de cabeça de pâncreas diagnosticada após o evento vascular acral. Portanto, é uma boa e factível e hipótese diagnóstica para o caso em questão.

Púrpura trombocitopênica trombótica

Trata-se de uma doença do paciente adulto previamente saudável, afetando mais mulheres do que homens, com uma idade média de 40 anos e nove vezes mais incidente entre os negros e portadores de obesidade. De 88 a 98% dos casos cursam com a pênade clássica (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, febre, alteração de função renal, e sinais e sintomas neurológicos). Grande parte dos casos se dá de forma idiopática, mas alguns têm sido associados a medicações (clopidogrel, ciclosporina, tacrolimus etc.), infecções (especialmente vírus da imunodeficiência humana e diarreia sangüinolenta causada pela *Escherichia coli* entero-hemorrágica), doenças do colágeno (lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia), neoplasias (mama e estômago), gravidez e período pós-parto. Hemorragia é, muitas vezes, o primeiro sinal aparente, sendo a pele o local mais comum desta manifestação, traduzida por púrpuras e petéquias. A isquemia digital ocorre em alguns dos pacientes, começando por lesões maculares nos dedos das mãos e pés, evoluindo para cianose e, por fim, para gangrena.^(2,6) No contexto da paciente do caso, fica difícil encaixar seu quadro clínico nesta condição, pois mesmo que alguns sinais desta patologia estejam presentes, os quadros apresentam prognóstico reservado, especialmente quando não se lança mão da plasmaférese (90% de mortalidade).

Coagulação intravascular disseminada

Esta condição é sempre secundária a outro processo, geralmente infecções (especialmente as que cursam com bacteremia), trauma grave, malignidade, complicações obstétricas, reações imunológicas e insuficiência hepática fulminante.^(2,6) Quanto às características clínicas, ela pode cursar com anemia hemolítica microangiopática, hemorragia e isquemia digital. Os achados sugestivos são trombocitopenia, marcadores elevados relacionadas à fibrina (dímero D), tempo de protrombina prolongado e queda do fibrinogênio.⁽²⁾ Nossa paciente não apresentou sintomas hemorrágicos, trombocitopenia, alargamento das provas de coagulação ou queda do fibrinogênio, sem compatibilidade com esta hipótese.

Síndrome do dedo azul por vasoconstricção

Vasoconstricção induzida por medicação

Algumas medicações são capazes de gerar acrocianose por mecanismo de vasoconstricção, dentre as quais podemos citar a anfotericina B deoxicolato, imipramina, derivados do ergot, antirretrovirais (ritonavir e indinavir), anestésicos locais com epinefrina e vasopressores sistêmicos (norepinefrina, dopamina e vasopressina).^(2,6) Nossa paciente não fazia uso de nenhuma medicação com risco para tal evento, tornando esta hipótese pouco plausível.

Vasculites

Dentre as múltiplas vasculites, com base na história, achados clínicos e anticorpos anticitoplasma de neutrófilo negativos, foi pensado em poliarterite nodosa (PAN), que corresponde a uma vasculite, cutânea ou sistêmica, que compromete artérias de pequeno a médio calibre, em áreas de bifurcação e em forma segmentar.^(4,6) Para o diagnóstico, é necessário um alto índice de suspeição por meio das manifestações clínicas, pois a confirmação se dá por estudo histopatológico ou arteriografia, que revela estenoses, trombozes e microaneurismas. O tratamento consiste em pulsoterapia com metilprednisolona 1g durante 3 a 5 dias. Nos casos com acometimento neurológico, renal ou gastrointestinal é necessário associar à ciclofosfamida.⁽⁶⁾ A paciente em questão foi pulsada, no entanto, a ausência de resposta clínica e a evolução da paciente falaram contra esta patologia.

Outras obstruções vasculares

Calcifilaxia

Caracteriza-se por calcificação da camada média dos pequenos vasos subcutâneos associada à fibrose e à trombose luminal.⁽²⁾ Tal condição é comum nos pacientes com doença renal em fase terminal (DRFT), que geralmente têm evidência de hiperparatireoidismo secundário ou até mesmo terciário. Esta alteração vascular não é patognomônica da DRFT, também já tendo sido descrita em desordens como câncer, hepatite autoimune, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença hepática alcoólica e hiperparatireoidismo primário.⁽²⁾ A paciente em questão tinha leve alteração de função renal que, somada à perda parcial da diferenciação córtico-medular, a caracterizava como portadora de doença renal crônica não dialítica. Seus eletrólitos eram normais e não possuía achados compatíveis com hiperparatireoidismo secundário ou terciário, tornando esta hipótese improvável para sua SDA.

Síndrome do dedo azul por drenagem venosa prejudicada

Flegmasia cerúlea dolens

Esta condição se dá por trombose extensa do leito venoso das extremidades, que, ocasionalmente, pode ocorrer nos pacientes com trombose venosa profunda. Esta trombose extensa do leito venoso determina elevação substancial da pressão hidrostática, que, por sua vez, prejudica o fluxo sanguíneo arterial, resultando em isquemia das extremidades. O diagnóstico se dá por meio dos achados clínicos confirmados por ultrassom com Doppler

do membro.⁽²⁾ A paciente em questão não tinha história de trombozes venosas de repetição, gravidez ou trauma. Apresentava edema de membros inferiores e superiores associado à dor moderada em quirodácilios e pododácilios. Realizou ultrassom Doppler nos quatro membros, que não evidenciou processo trombótico.

Síndrome do dedo azul por anormalidade no sangue circulante

Síndrome de hiperviscosidade

Em adultos, a causa mais comum de síndrome de hiperviscosidade são os níveis excessivos de paraproteínas na forma de imunoglobulinas monoclonais, que, dependendo de sua quantidade, sua forma e seu tamanho, determinam mais ou menos viscosidade ao plasma.⁽²⁾ Outras causas menos comuns incluem hiperglobulinemia policlonal e doenças mieloproliferativas.

As principais manifestações clínicas da síndrome de hiperviscosidade são hemorragia de mucosas, anormalidades oftálmicas, anormalidades neurológicas e anormalidades cutâneas (livedo reticular, acrocianose e isquemia digital com gangrena). A paciente do caso não apresentou clínica compatível com paraproteinemia e também não apresentava distúrbios das linhagens hematopoiéticas.

Miscelânea

Crioglobulinemia

As principais manifestações clínicas dos crioglobulinemias envolvem a pele, o rim, os nervos periféricos e os danos hepáticos. Nas do tipo I, os achados cutâneos são proeminentes e se manifestam por meio de acrocianose, púrpuras, úlceras e gangrena. Nas crioglobulinemias mistas, as características clínicas se constituem de púrpura, artralgia e mialgia (também conhecidos como tríade de Meltzer).^(2,6) A SDA pode ser a principal manifestação da crioglobulinemia e se desenvolve a partir de vários mecanismos, a saber: vasoconstricção, trombose vascular e vasculite. Nossa paciente não se encaixa neste diagnóstico, pois possuía complemento em níveis normais, não teve história de

púrpura, e as sorologias para vírus C e vírus da imunodeficiência humana foram negativas.

Portanto, concluímos que é de vital necessidade definir a etiopatogenia da SDA de forma precoce, para que se realize uma conduta terapêutica eficaz. As patologias envolvidas neste universo podem ser irreversíveis, quando não há tratamento adequado, ou até mesmo fatais, como demonstrado em nosso relato de caso.

REFERÊNCIAS

1. Das S, Maiti A. Acrocyanosis. An Overview. *Indian J Dermatol.* 2013;58(6):417-20.
2. Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):1-20; quiz 21-2.
3. Brown PJ, Zirwas MJ, English JC 3rd. The purple digit: an algorithmic approach to diagnosis. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11(2):103-16.
4. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, Castellví I. Síndrome del dedo azul. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12(1):2-9.
5. Tonneijck L, Fuijkschot WW, Schouten M, Siegert CE. A 76-year-old male with a blue toe and livedo reticularis. *Neth J Med.* 2013;71(5):257-61.
6. Cortez-Franco F. Síndrome del dedo azul. *Dermatol Peru.* 2013; 23(4):204-11.
7. Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM). Projeto Diretrizes. Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo. São Paulo: AMB/CFM; 2012.
8. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2007;12(5):518-23.
9. Kopolovich MS, Lagonosky DD, Greco AA, Weaber E, Malhotra R, Holmes P, et al. Paraneoplastic acral vascular syndrome. *The Medicine Forum [Internet].* 2013 [cited 2017 Jan 2];14(14):28-30. Available from: <http://jdc.jefferson.edu/tmf/vol14/iss1/14/>
10. Rodríguez Martín AM, Guirao Arrabal E, Jiménez Puya R, Vélez García-Nieto A. Síndrome vascular acral paraneoplásico. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(7):601-2.