



RESUMO DE ARTIGO

Síndrome da Isquemia Aguda Cutânea e/ou de Extremidades: O Que o Reumatologista Precisa Saber

Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know

Mittermayer B. Santiago¹, Adriane Paz¹

¹Departamento de Reumatologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brazil

Isquemia aguda cutânea e/ou de extremidades é uma condição não rara na prática clínica e pode ser uma manifestação de diversas doenças subjacentes ou ainda ser um fenômeno clínico cuja etiologia pode não ser definida, mesmo após uma ampla investigação complementar. Denominamos este evento de APCIS, sigla que em inglês significa "Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome", descrevemos alguns casos ilustrativos dessa condição e discutimos os prováveis mecanismos etiopatogênicos, destacando as situações de interesse especial para o reumatologista. Além disso, propomos uma estratégia de investigação diagnóstica e uma conduta terapêutica inicial de utilidade para médicos em geral.

Palavras-chave: Necrose de Pele; Isquemia de Membro; Síndrome Antifosfolípide; Crioproteinemia; Vasculite.

In daily practice, the frequent appearance of limb and/or skin necrosis, which we term "acute peripheral and/or cutaneous ischemic syndrome" (APCIS), can be a manifestation of numerous underlying diseases, or it can sometimes be a clinical phenomenon whose etiology is undefined even after a wide investigation. The mechanisms for the development of APCIS include vessel wall abnormalities (atherosclerosis, vasculitis, and calciphylaxis), embolic processes (infectious endocarditis, atrial myxoma, and cholesterol emboli), local thrombotic injuries (genetic or acquired thrombophilias and heparin- and warfarin-induced ischemia), dysproteinemias (cryoglobulinemia and cryofibrinogenemia), or venous limb gangrene. Here, we report 5 illustrative cases of APCIS with different pathogenetic mechanisms, thereby highlighting some clinical conditions that cause APCIS that may be of special interest for rheumatologists, such as antiphospholipid syndrome, primary and secondary vasculitis, and cryoproteinemias. Furthermore, we describe a large spectrum of other causes of APCIS beyond the scope of rheumatology. Because there are no validated guidelines for APCIS, we tentatively propose an initial diagnostic workup and a therapeutic approach based on full-dose anticoagulation and immunosuppressive therapy.

Keywords: Skin Necrosis; Limb Ischemic; Antiphospholipid Syndrome; Cryoproteinemias; Vasculitis.

Correspondence addresses:

Dr. Mittermayer B. Santiago
mitter.santiago@serdabahia.com.br

Received: March 1st, 2021

Revised: March 15, 2021

Accepted: March 16, 2021

Published: March 31, 2021

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2021 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
DOI 10.35753/rchsi.v5i1.198

Resumo do Artigo: Santiago, Mittermayer B.; Paz, Adriane. Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome: What Rheumatologists Should Know. JCR: Journal of Clinical Rheumatology: March 2021 - Volume 27 - Issue 2 - p 73-79. Doi: 10.1097/RHU.0000000000001609

Introdução

Existem condições clínicas que são comuns a várias especialidades e que podem levar o paciente a ser internado em enfermaria de clínica médica ou unidade de terapia intensiva e o internista, como condutor do caso, pode consultar vários especialistas para garantir o tratamento ideal. Uma dessas condições, que denominamos de APCIS, do inglês “*Acute Peripheral and/or Cutaneous Ischemic Syndrome*”, representa uma isquemia aguda de pele e/ou de membros e pode ser uma manifestação de inúmeras doenças ou pode ser um fenômeno clínico isolado de etiologia não definida.

A principal causa de isquemia periférica na população adulta é aterosclerose com ou sem diabetes *mellitus*, tendo o tabagismo e hipertensão como principais fatores que contribuem para o seu aparecimento. Geralmente, a história médica desses pacientes ajuda a definir a causa; frequentemente, há menção de claudicação de membros e o exame físico revela pulsos arteriais periféricos diminuídos. A isquemia periférica também pode ser secundária a êmbolos cardíacos, trauma arterial e dissecação, trombose de um aneurisma e trombose venosa maciça. Normalmente, nesse cenário as manifestações cutâneas estão ausentes.

Do ponto de vista dermatológico, as manifestações do APCIS podem ser definidas como “púrpura retiforme”, “púrpura em serpentina” ou “*purpura fulminans*”, que são padrões morfológicos específicos de origem vascular. Por outro lado, APCIS para o reumatologista tem como causas os processos vasculíticos, as trombofilias, principalmente a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) e a crioglobulinemia.

Embora a literatura sobre o manejo da APCIS seja prolífica, principalmente aquela de origem aterotrombótica ou embólica, não há padronização nas medidas terapêuticas para APCIS, quando é predominantemente microvascular localizada em extremidades e/ou na pele. Assim, o presente

manuscrito apresenta cinco casos ilustrativos de APCIS, sob a perspectiva do reumatologista, discute os principais diagnósticos diferenciais, a abordagem laboratorial e as estratégias terapêuticas iniciais.

Casos Ilustrativos

A Tabela 1 resume os dados de cinco casos de APCIS vistos em enfermarias de Reumatologia.

Discussão

APCIS envolve aspectos clínicos semelhantes que, teoricamente, podem ser explicados por pelo menos cinco mecanismos distintos:

1. Anormalidades da parede do vaso (aterosclerose, vasculites);
2. Fenômenos embólicos (endocardite infecciosa e não infecciosa, fibrilação atrial, êmbolos de aneurismas e êmbolos de colesterol);
3. Fenômenos trombóticos (estados de hipercoagulabilidade, trombofilias genéticas ou adquiridas como a síndrome antifosfolípide (SAF), além de coagulação intravascular disseminada e isquemia induzida por varfarina);
4. Disproteïnemias (crioglobulinemia; criofibrinogenemia); e
5. Gangrena por trombose venosa (uma condição intrigante na qual uma trombose venosa extensa resulta em trombose arterial e isquemia com necrose).

Didaticamente, podemos distinguir esses mecanismos, porém, na prática, percebemos que mais de um mecanismo pode estar presente em um mesmo paciente. Por exemplo, APCIS em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico (LES) pode ser devido à fenômeno de Raynaud, vasculite, crioglobulinemia e SAF.

Algumas condições específicas de APCIS são de especial interesse para o reumatologista, tais como as descritas nas subseções.

Tabela 1. Aspectos demográficos, quadro clínico e diagnóstico final de cinco casos de APCIS.

| Caso | Idade/ Sexo | Queixa Principal | Achados de Exames | Diagnóstico Final |
|-------------|------------------------|--|--|---|
| 1 | 28/M | Epistaxe e dor frontonasal seguidas de febre diária, poliartrite simétrica, lesões cutâneas em membros inferiores e cianose com dor nos dedos dos pés. | Anemia normocítica e normocrômica. Proteinúria e hematúria. ANCA C positivo 1:320. Duplex arterial: oclusão das artérias tibial anterior, posterior e fibular. | APCIS secundário à granulomatose com poliangeíte (GPA). |
| 2 | 29/F | Dor e cianose de extremidades superiores e inferiores com evolução para isquemia e necrose. | FAN positivo 1/640 padrão pontilhado grosso, anti-Sm positivo, consumo de complemento. Biópsia cutânea: trombose e infiltrado inflamatório misto. | APCIS secundário a lúpus eritematoso sistêmico (LES). |
| 3 | 43/F | Lesões cutâneas dolorosas em membro inferior esquerdo que evoluíram para úlceras e necrose de pododáctilos. | Crioglobulinas positivas. Imunofixação de proteínas séricas com componente monoclonal IgG lambda. | APCIS devido à crioglobulinemia secundária à gamopatia monoclonal de significado indeterminado. |
| 4 | 53/F | Prurido intenso em mãos com evolução para placas e púrpuras em membros, tronco, face e dorso da orelha. | Anemia, trombocitose, linfocitose com aumento de linfócitos atípicos. Biópsia cutânea com vasculite leucocitoclástica. Imunofenotipagem: Linfoma indolente de células B com leucemização. | APCIS secundário à neoplasia. |
| 5 | 30/F | Úlceras cutâneas em tornozelos e pés que evoluíram para necrose extensa de ambos os membros inferiores. | Exames laboratoriais e de imagem normais. Biópsia cutânea evidenciou vasculopatia trombótica com depósito de hemossiderina sem vasculite. | APCIS de causa indeterminada. |

M – masculino, F- feminino.

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF)

A SAF é talvez o diagnóstico mais frequentemente observado por reumatologistas no contexto do APCIS.

A trombose de vasos cutâneos pode levar a uma purpura fulminans e trombose arterial de grandes vasos leva a isquemia de membros. Essas características clínicas podem aparecer simultaneamente ou de maneira isolada.

Embora o diagnóstico de SAF seja obtido pela detecção de anticorpos antifosfolípidos como anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína-1 e anticoagulante lúpico, esses anticorpos podem estar ausentes durante o episódio agudo de trombose devido ao seu consumo local.

Uma forma fulminante de SAF é a chamada SAF catastrófica, caracterizada por trombose generalizada nos vasos grandes ou pequenos, levando aos sinais clínicos de APCIS e também envolvimento do pulmões, rins e sistema nervoso central.

Vasculites

As síndromes vasculíticas são classificadas como “primárias” ou “secundárias” a uma outra entidade clínica, como doenças difusas do tecido conjuntivo (DDTCs), infecções, induzidas por drogas ou relacionadas ao câncer. “Vasculite” é um dos principais diagnósticos diferenciais de APCIS, particularmente nos casos vistos pelo reumatologista. Curiosamente, o caso do nosso paciente número 1, que tinha granulomatose com poliangeíte (GPA) e isquemia de membro, tal fenômeno ocorreu devido à trombose arterial em vez de vasculite, ao contrário do que se esperava inicialmente. Além do GPA, outras causas relatadas de APCIS no grupo das vasculites primárias são a poliarterite nodosa, granulomatose com poliangeíte eosinofílica, doença de Kawasaki, doença de Behçet, arterite de células gigantes e vasculite por IgA.

Outra causa de isquemia digital e que não é classificada como vasculite é a tromboangeíte

obliterante. Seu predomínio em homens e naqueles com história de tabagismo ajudam a estabelecer o diagnóstico.

Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo (DDTCs)

Dentre as DDTCs, o LES é a causa mais comum de APCIS e, conforme descrito acima, essa pode ocorrer devido à vasculite, fenômenos trombóticos (secundário à SAF) e na presença de crioglobulinas.

APCIS pode ser a manifestação inicial do LES, tornando o seu diagnóstico um desafio, como ocorreu no nosso caso número 2. Raramente, outras DDTCs, como a artrite reumatoide (AR), podem causar APCIS devido à vasculite de vasos de pequeno e médio calibre (vasculite reumatoide). Esse tipo de vasculite ocorre classicamente em pacientes com AR nodular de longa data, com doença articular destrutiva e fator reumatoide positivo. A esclerose sistêmica é uma causa frequente de isquemia digital, mas suas abordagens diagnósticas e terapêuticas diferem daquelas para APCIS porque suas características cutâneas do paciente permitem facilmente a sua identificação.

Crioproteinemias (Crioglobulinemia e Criofibrinogenemia)

Crioproteínas são proteínas que precipitam no plasma ou soro quando expostas a uma temperatura abaixo de 37° C e que dissolvem após o reaquecimento. Elas podem ser imunoglobulinas (crioglobulinas), que são detectados no soro, ou outras proteínas, como fibrinogênio (criofibrinogênio), cuja detecção é feita no plasma.

Na prática clínica, a prevalência real de crioproteinemia é subestimada, pois o índice de testes falso-negativos é alto uma vez que nem todos os laboratórios realizam o teste adequadamente. Além disso, a sua pesquisa não é realizada rotineiramente pela maioria dos médicos.

As crioglobulinas são classificadas em tipos I, II e III. Tipo I denota uma crioglobulina com um componente monoclonal, principalmente IgM ou IgG, observado em discrasias de células plasmáticas. Este tipo de crioglobulinemia pode precipitar APCIS por uma oclusão vascular não inflamatória devido à crioprecipitação das imunoglobulinas. Interessantemente, as manifestações da crioglobulinemia tipo I podem preceder o aparecimento da neoplasia por muitos anos. Nosso paciente número 3 foi classificada como crioglobulinemia tipo I.

Os tipos II e III de crioglobulinemias são definidos como “mistos” e são constituídos pela presença de complexos imunes. Eles são secundários a DDTDs, infecções ou neoplasias. Em geral, as crioglobulinemias mistas levam a APCIS por um mecanismo vasculítico. A criofibrinogenemia pode causar manifestações clínicas semelhantes àquelas da crioglobulinemia, incluindo APCIS por uma oclusão vascular não vasculítica.

Estratégias Diagnósticas e Terapêuticas Iniciais para APCIS

Diante de uma suspeita de APCIS o primeiro passo é descartar infecções, êmbolos ou distúrbios aterotrombóticos. A aquisição de uma história clínica completa, incluindo a presença de comorbidades anteriores, febre, uso de drogas ilícitas e tempo de instalação e busca de achados físicos, como ausência de pulsos arteriais periféricos, alteração de ritmo cardíaco e pressão arterial, são essenciais.

Adicionalmente, os seguintes testes diagnósticos devem ser realizados imediatamente:

1. Amostras de sangue/urina para:

- Hemograma
- Testes para reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação de hemácias e proteína C reativa);
- Esfregaço de sangue para pesquisa de esquisócitos e células atípicas;
- Painel de bioquímica do soro;

- Culturas de sangue;
- Painel de coagulação/trombofilia;
- Perfil de autoanticorpos;
- Pesquisa de crioglobulina/criofibrinogênio;
- Pesquisa de componente de proteína monoclonal;
- Urinálise e urocultura.

2. Imagem

- Ecocardiograma;
- Estudo vascular (duplex arterial/venoso).

3. Biópsia de tecido (quando acessível).

Se houver suspeita de infecção, deve-se buscar a identificação do agente causador e iniciar a terapia antimicrobiana adequada, além das medidas hemodinâmicas necessárias. A presença de isquemia arterial aguda de membro na ausência de pulsos periféricos palpáveis é indicação imediata de avaliação por cirurgião vascular. No entanto, em muitos casos de APCIS, o diagnóstico definitivo depende de testes cujos resultados não estão imediatamente disponíveis e decisões terapêuticas imediatas são necessárias mesmo sem esses resultados.

Assim, se a APCIS surgir em um paciente jovem, afebril, hemodinamicamente estável e sem história médica anterior, após o início da investigação diagnóstica acima citada, propomos a utilização imediata de anticoagulação plena (heparina de baixo peso molecular seguida de varfarina), aspirina em baixa dose e pulsoterapia com metilprednisolona 1g por três dias consecutivos. Embora essas medidas não sejam baseadas em evidências científicas robustas, acreditamos que sejam benéficas como abordagem terapêutica inicial para a maioria dos pacientes com APCIS. Outros tratamentos personalizados podem ser realizados após a obtenção dos resultados dos testes diagnósticos.

Futuros estudos multicêntricos prospectivos que investiguem a eficácia desse protocolo devem ser realizados.