

Casuística de interés

Síndrome de dedos azules desencadenado por Warfarina

Reporte de un caso clínico y revisión del tema Warfarin-Induced Blue Toe Syndrome Clinical Case Report and Topic Revision

Dra. Verónica Torres Esteche
Profesora Adjunta de Clínica Médica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Departamento de Medicina.
Hospital Maciel. Montevideo

Dra. Andrea Vaucher
Asistente de Clínica Médica. Facultad
de Medicina. UdelaR. Departamento
de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Franco Peverelli
Residente de Clínica Médica. Facultad de
Medicina. UdelaR. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Federico García
Residente de Clínica Médica. Facultad de
Medicina. UdelaR. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Andrea Simonetti
Residente de Clínica Médica. Facultad de
Medicina. UdelaR. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Martín Zaquiére
Residente de Clínica Médica. Facultad de
Medicina. UdelaR. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dr. Daniel Wolff
Practicante Interno. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. María Haydée Aunchayna
Anatómo Patóloga. Departamento de
Medicina. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Beatriz Gelabert
Nefróloga. Jefa del Servicio de Nefrología
de Agudos. Departamento de Medicina.
Hospital Maciel.

Dr. Mario Llorens
Profesor Agregado de Clínica Médica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Departamento de Medicina.
Hospital Maciel. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 44-48

Se presenta el caso clínico de una paciente portadora de aterosclerosis aórtica que fue tratada con warfarina y desarrolló un síndrome de dedos azules con típicas lesiones cutáneas y falla renal secundaria al embolismo de cristales de colesterol. El diagnóstico fue clínico y se confirmó por biopsia renal. Presentó mala evolución con peoría de lesiones cutáneas y falla renal crónica requiriendo diálisis peritoneal. Se realiza una puesta al día del tema ya que se debe hacer énfasis en la prevención del desarrollo de este síndrome que es de alta morbimortalidad, y generalmente desencadenado por terapia anticoagulante o procedimientos invasivos.

Palabras clave: dedos azules, embolias colestéricas, anticoagulantes, biopsia renal.

SUMMARY: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 44-48

The patient is a female with a history of aortic atherosclerosis that was on warfarin when she presented with a blue-toe syndrome with the typical skin lesions and renal failure secondary to embolization of cholesterol crystals. The clinical diagnosis was confirmed through renal biopsy. She responded poorly; her skin lesions worsened and she presented with a chronic renal failure that demanded peritoneal dialysis. The paper includes an update of this condition, and seeks to raise doctors' awareness of a syndrome usually triggered by anticoagulants or invasive procedures, and whose high morbimortality rates warrant prevention efforts.

Key words: blue toes, cholesterinic embolisms, anticoagulants, renal biopsy.

INTRODUCCIÓN

Este síndrome está caracterizado por la aparición brusca de eritrocianosis en extremidades de dedos (dedos azules) que mejora con la elevación de los miembros, pudiendo afectar otros órganos como luego se analizará. Ocurre como consecuencia de la liberación de cristales de colesterol desde placas de ateroma de las grandes arterias, que impactan en la microcirculación y producen trastornos derivados de la obstrucción e inflamación a dicho nivel. En general aparece luego de un evento desencadenante como procedimientos vasculares invasivos o el uso de anticoagulantes.^(1, 2) Es un trastorno hasta hace poco tiempo considerado raro, pero cuyo reconocimiento e incidencia está en aumento. Se trata de una enfermedad de carácter inflamatorio sistémico, con muy mal pronóstico.^(3, 4)

OBJETIVO

Presentar el caso clínico de una paciente portadora de ateromatosis aórtica que fue tratada con warfarina y luego desarrolló lesiones cutáneas y falla renal secundarios al embolismo de cristales de colesterol, y revisar las principales características de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Sexo femenino, 67 años, hipertensa, antecedentes de 2 strokes isquémicos sin secuelas motoras. Presentaba ateromatosis carotídea y aórtica severa por lo cual se comenzó tratamiento anticoagulante con warfarina 2 meses previos a la consulta actual. Un mes luego del inicio de la anticoagulación comenzó con acrocianosis de dedos de miembros superiores e inferiores, acompañado de dolor urente en los dedos de los miembros inferiores (MMII). Del examen se destacaba regular estado general, livedo reticularis en MMII (Figura 1) y cianosis de los dedos de los pies que mejoraba con la elevación de los mismos. (Figuras 2 y 3).

El resto del examen físico era normal, destacándose la presencia de pulsos arteriales periféricos normales.

Se plantea enfermedad de pequeño vaso por microembolias colesterínicas y como diagnósticos diferenciales por frecuencia: 1-síndrome de Raynaud 2-vasculitis de pequeño vaso y 3-crioglobulinemia.

Paraclínica:

- INR 4,4.
- eosinofilia 11%.
- VES 130 mm/1hora.
- Ionograma, función renal, complementemia y fondo de ojo: normales.
- Ecodoppler arterial de MMII normal
- Ecodoppler color de aorta abdominal: ateromatosis difusa, con placas de superficie irregular.
- Ecocardiograma transesofágico: múltiples placas de ateroma protruyentes de superficie irregular a nivel de aorta ascendente, cayado y aorta descendente. (Figuras 4 y 5)

En la evolución agregó insuficiencia renal, con cifras de creatinina de 5,40 mg/dl y azoemia de 1,93 g/l por lo que se comenzó hemodiálisis (HD). Examen de orina: hematíes y microalbuminuria, ecografía de aparato urinario: riñones de tamaño normal.

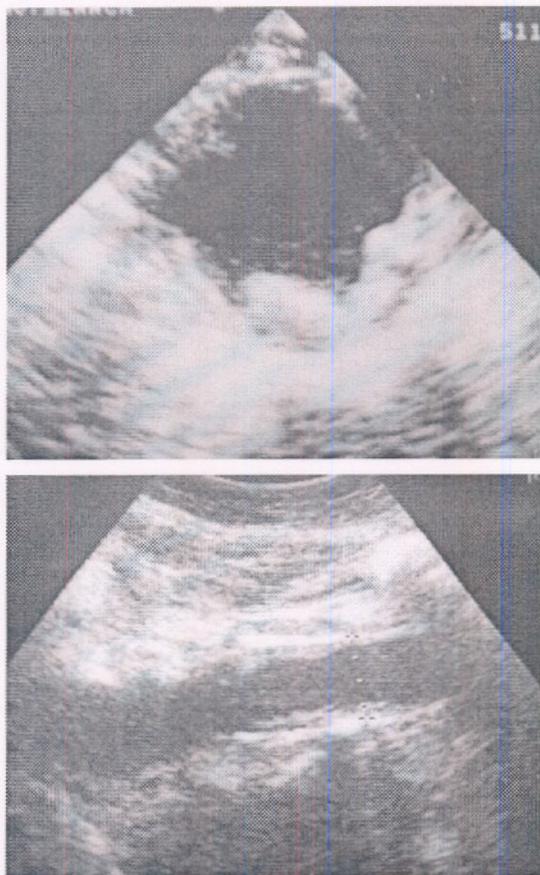


Figura 4 y 5. Electrocardiograma transesofágico placas de ateroma protruyentes.

Con planteo de enfermedad por microembolias colesterínicas se realizó biopsia de piel con toma de una única muestra de dorso de pie que no evidenció cristales de colesterol. Dada la progresión de la insuficiencia renal se decidió realizar una Punción Biopsica Renal (PBR) que evidenció la presencia de cristales de colesterol dentro de arteriolas aferentes. (Figura 6)

Se realizó suspensión de la warfarina y tratamiento analgésico, atorvastatina, cilostazol, y prednisona. Presentó mala evolución con peoría de las lesiones de dedos de MMII, requirió diálisis crónica peritoneal.

DISCUSIÓN

La paciente tuvo una presentación clásica en cuanto a las manifestaciones clínicas, de paraclínica y evolución. Planteó dificultades diagnósticas ya que la biopsia de piel no fue concluyente y se requirió de PBR para diagnóstico definitivo; y dificultades de manejo con dolor rebelde de miembros con la terapéutica y sin poder evitarse la progresión de la insuficiencia renal.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia es difícil de estimar, se describe como una enfermedad poco frecuente, pero se encuentra subdiagnosticada. Su reconocimiento es cada vez más frecuente debido a que hay un aumento de los factores de riesgo vascular con el consiguiente aumento de la



Fig 1. Livedo reticularis.

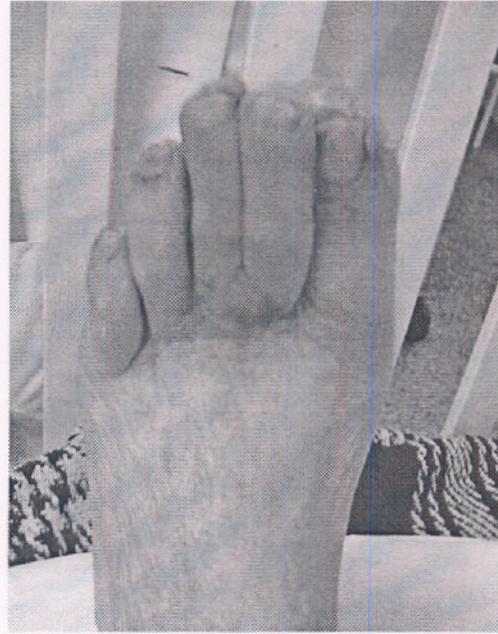


Fig 3. Mejoría con la elevación de pie.

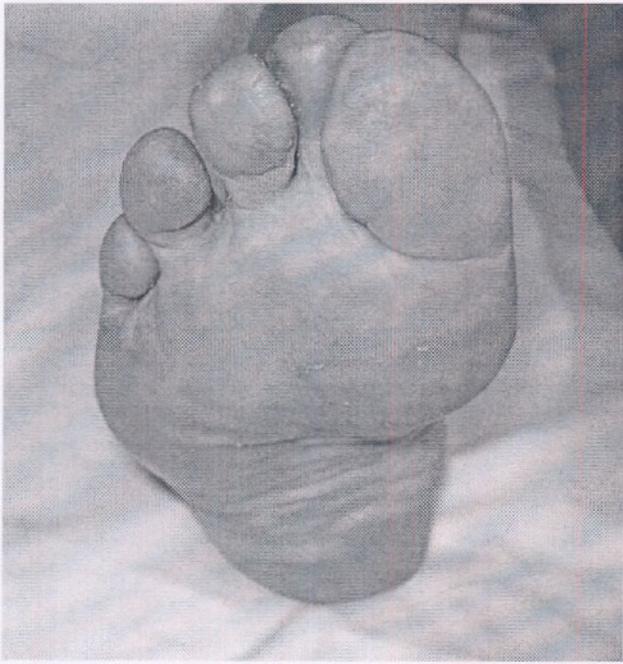


Fig 2. Cianosis dedos y pie.

ateromatosis en la población mundial, y a que existe un aumento de los factores desencadenantes de esta patología. Hay estudios post mortem que demuestran la presencia de microembolias colesterínicas en un 25-30% de los pacientes a los que se les ha realizado un estudio o cirugía vascular.^(5, 6, 7)

ETIOPATOGENIA

Esta enfermedad en realidad es una complicación de la ateromatosis. Una vez que una placa ateromatosa se ulcera se produce una verdadera lluvia colesterínica, con la embolización de múltiples cristales de colesterol en la microcirculación. Esto genera una respuesta inflamatoria a



Figura 6. Punción biopsia renal: cristales de colesterol dentro de arteriolas aferentes.

cuerpo extraño, con la liberación de sustancias inflamatorias con efecto quimiotáctico y activadores del complemento lo que le confiere un carácter inflamatorio sistémico.

En algunos casos puede ocurrir de forma espontánea,⁽⁸⁾ pero en general se reconoce un factor desencadenante o

gatillo. Los más frecuentemente involucrados como gatillo son los procedimientos vasculares invasivos como el cateterismo cardíaco, angioplastias o arteriografías, que producen un traumatismo mecánico directo sobre la placa lo que desencadena su ruptura y la liberación de cristales de colesterol.^(9, 10) Otros desencadenantes son el uso de trombolíticos o anticoagulantes, que impiden la formación del trombo sobre una placa ulcerada.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos en los que la detección de cristales de colesterol se realiza en biopsias luego de cateterismos cardíacos, hasta pacientes con afectación multisistémica y falla multiorgánica. La clínica depende también de la localización de la placa ulcerada. Los órganos involucrados más frecuentemente son la piel y el riñón.^(15, 16) Las manifestaciones pueden ocurrir desde días a semanas luego del evento gatillo. En nuestra paciente reconocemos el inicio de tratamiento con warfarina un mes previo al inicio de los síntomas.

A nivel cutáneo se puede encontrar livedo reticularis, cianosis, **dedos azules**, úlceras y gangrena. Son lesiones que sugieren isquemia, dolorosas pero estos pacientes presentan *pulsos arteriales presentes, además estas manifestaciones característicamente mejoran con la elevación de los miembros*. Destacamos el compromiso bilateral y simétrico de estas lesiones.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

El riñón es el segundo órgano más afectado luego de la piel, se produce alteraciones en el sedimento urinario e insuficiencia renal, requiriendo diálisis hasta en un 60% de los casos. La afectación renal es un elemento de mal pronóstico.^(20, 21) Nuestra paciente presentó manifestaciones clínicas a nivel renal y cutáneo.

La afectación gastrointestinal consiste en anorexia, dolor abdominal o hemorragia digestiva como consecuencia de infartos de la mucosa, más frecuente a nivel del colon. También se han descrito pancreatitis y hepatitis.⁽²²⁾

A nivel del sistema nervioso central se puede producir un síndrome confusional o deterioro cognitivo progresivo. Se encuentran émbolos colesteroínicos en la retina hasta en un 25% de los pacientes a los que se realiza un fondo de ojo.⁽²³⁾

Otros órganos afectados con menor frecuencia son la médula ósea, suprarrenales, genitales y pulmón.⁽²⁴⁾

Existen manifestaciones inespecíficas, demostración del carácter sistémico de esta enfermedad como fiebre, anorexia, adelgazamiento y cefaleas.

Esta patología constituye un reto para el clínico dado que muchas son las enfermedades que pueden ser planteadas al inicio de la enfermedad dado el **compromiso mutisistémico**. Se debe tener alta sospecha clínica, investigar factores desencadenantes y realizar un minucioso examen de la piel del enfermo dado que es el órgano más frecuentemente afectado.^(25, 26)

LABORATORIO

Las alteraciones más frecuentes son: eosinofilia la cual es leve y transitoria, trombocitopenia, VES y Proteína C Reactiva Ultrasensible aumentadas e hipocomplementemia transitoria.^(27, 28) Se debe valorar compromiso renal, hepático, pancreático, y muscular. En el fondo de ojo se pueden encontrar las embolias colesteroínicas en un bajo porcentaje de pacientes.⁽²⁹⁾

El patrón de oro diagnóstico es la confirmación histológica; ya sea por biopsia de piel, músculo, riñón o gastrointestinal. La biopsia de piel es el método más directo e inocuo, pudiendo ser negativa lo cual no descarta el diagnóstico.⁽²⁾ El hallazgo más característico es la presencia de espacios biconvexos dentro de una matriz eosinofílica y que corresponden a los espacios dejados por los cristales de colesterol que pueden ser observados por técnicas especiales.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DEDOS AZULES

El tratamiento está dirigido a:

- **limitar la isquemia, evitar necrosis tisular**

No se ha demostrado papel beneficioso de la cirugía excepto en pacientes portadores de aneurisma o portadores de émbolos grandes y episodio reciente, ya que generalmente en este tipo de pacientes existen múltiples fuentes embolígenas y la manipulación quirúrgica de las placas aumenta la recurrencia de las embolias colesteroínicas.^(30, 31)

Los prostanoídes como el ilioprost, análogo de la prostaciclina, también son considerados como coadyuvantes en limitar la zona de necrosis y mejorar la isquemia, secundaria a microembolización, gracias a sus propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias.⁽³²⁾

La pentoxifilina, fármaco que disminuye la viscosidad sanguínea al aumentar la deformabilidad de la membrana del eritrocito, podría ser útil, al mejorar el transporte de oxígeno a sectores más distales. También se ha utilizado cilostazol.⁽³¹⁾

- **estabilizar la placa ateromatosa**

Se recomienda el uso de estatinas, y de ARA II como estabilizantes de placa. Se asoció su uso con enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal, así como también en algunos casos, la mejoría de la función renal.^(16, 24) Sin embargo faltan estudios para determinar recomendaciones en cuanto a su uso. Con el mismo propósito, la aféresis de moléculas de LDL se presenta como alternativa terapéutica, estando aún en etapa de investigación.⁽²⁵⁾ Recientemente se ha propuesto el uso de procoagulantes o hemostáticos como la vitamina K y el ácido tranexámico siendo casos aislados por lo que no es posible hacer recomendaciones a partir de estas experiencias.⁽²⁾

- **Prevenir la respuesta inflamatoria sistémica**

Se ha reportado mejoría de la función renal luego del uso de antiinflamatorios, aunque no existe consenso. Algunos grupos utilizan prednisona con éxito.^(7, 16)

PRONOSTICO

Es variable, dependiendo de la extensión del compromiso embólico. La mortalidad es cercana al 80 % anual por falla multiorgánica, siendo la falla renal aguda y la afectación cardíaca las principales causas de muerte.⁽³¹⁾ En los casos de compromiso únicamente periférico, la mortalidad disminuye a 38 % al año del diagnóstico. En cuanto a la morbilidad se destacan la insuficiencia renal crónica, la amputación de los miembros, y la HTA severa.⁽³²⁾

PROFILAXIS

Esta basada en el tratamiento de los factores de riesgo de ateromatosis y evitar desencadenantes.⁽³³⁾ Se debe evitar tratamiento con anticoagulantes, así como el uso de fibrinolíticos y evitar procedimientos intravasculares. De ser estos necesarios, algunos grupos plantean la realización de cateterismo o angioplastia por abordaje braquial y no femoral.

CONCLUSIONES

Se expuso el caso de una paciente que presentó un síndrome de dedos azules desencadenado por la warfarina; con mala evolución y pobre respuesta terapéutica, progresando a la falla renal crónica. Debido a la alta morbimortalidad de esta patología una vez producida la embolización de los fragmentos colessterinicos, así como lo poco alentador de los resultados con los tratamientos recomendados, se debe hacer énfasis en la profilaxis y en el diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Poredos P. Blue toes syndrome. E-Journal of cardiology practice Jan 2004; 2 (18). Disponible en: <http://www.escardio.org/knowledge/cardiology/practice/ejournal/vol2/vol2no18.htm>.
- Pérez S, Giansante E, Omaira de Camejo, Camejo M. Embolismo por colesterol. Der Venez 2000; 38: 38-43.
- Viglioglia P. Manifestaciones clínico patológicas del síndrome de embolización por cristales de colesterol. Act. Terap Dermatol 2007; 30:96.
- Rodríguez J, Manzanob R, Mirac C. A patient with atherosclerosis and livedo reticularis. Postgrad Med J. 2001; 77:206-207.
- Khan J, Jacobs S. An unusual cause of trash feet. Postgrad Med J. 2001; 77:786-87.
- Nijhof I, Majoie I, Dijkhorst-Oeit L. Blue toe syndrome; a sign of end-arterial occlusion. Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Jun; 151(23):1261-7.
- Fine M, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. Angiology. 1987 Oct; 38(10):769-84.
- Enomae M, Takeda Shin-ichi, Yoshimoto K, Takagawa K. Chronic cholesterol crystal embolism with a spontaneous onset. 2007; The Japanese Society of Internal Medicine. Disponible en: <http://www.naika.or.jp/imindex.html>.
- Bashore T, Gehrig T. Cholesterol emboli after invasive cardiac procedures. J Am Coll Cardiol. 2003; 42:217-218.
- Otsubo H, Kaito K, Takahashi H. Cholesterol emboli following percutaneous transluminal coronary angioplasty as speculated by toe skin biopsy. Intern Med. 1995; 34(2):134-7.
- Murphy S, Barrett J and Parfrey P. Disease of the month Contrast Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 177-182.
- Kutzner D, Ritz-Timme S, Kaatsch H, Muller-Hulsbeck S. Fatal lipid embolism following intraarterial angiography at an early stage of arteriosclerosis. The British Journal of Radiology; 73 (874): 1108-1111.
- Cross S. How common is cholesterol embolism? Journal of Clinical Pathology. 1991; 44: 859-861.
- Ricciardi D, Rossi D, Fagugli R. Masive bowel infarction after percutaneous transluminal renal angioplasty Nephrology Dialysis Transplantation. 2005; 20(10):2259-2261.
- Chaudhary K, Wall B, Rasberry, R. Livedo Reticularis: An Underutilized Diagnostic Clue in Cholesterol Embolization Syndrome. Southern Society for Clinical Investigation. 2001; 321(5): 348-351.
- Matsumura T, Matsumoto A, Ohno M. A Case of Cholesterol Embolism Confirmed by Skin Biopsy and Successfully Treated with Statins and Steroids. Southern Society for Clinical Investigation. 2006;331:280-283.
- Nair K, Krishnan J Tharakan J. Cholesterol embolisation syndrome. BJM. 2005; 91(1):1214.
- Conde A, De la Torre C, García-Doval I. Intravascular Cholesterol Clefts as an Incidental Finding. 2004; 26(6): 518.
- Dileep K, Brown L. Cholesterol Embolism Causing Delayed Healing of a Foot Ulcer. Southern Society for Clinical Investigation. 2001; 322(1):53-55.
- Kammerl M, Fischereeder M, Zülke C. Renal transplantation in a patient with end stage renal disease due to cholesterol embolism. Transplantation. 2001;15: 149-151.
- Dupont P, Lightstone L, Clutterbuck E. Cholesterol emboli syndrome. BMJ. 2000; 321(7268): 1065-1067.
- Hitti W, Anderson J. Cholesterol Emboli-induced Renal Failure and Gastric Ulcer After Thrombolytic Therapy. Southern Medical Association. 2005 ;98: 235-237.
- Khan A, Jacobs S. Trash feet after coronary angiography. Heart. 2003; 98(5):17.
- Walton T, Samani N, Andrews R. Systemic cholesterol crystal embolisation with pulmonary involvement: a fatal combination after coronary angiography. Postgraduate Medical Journal. 2002;78:288-289.
- Dufrechou C, Cedrés S, Bruno L. Embolias de colesterol. Caso clínico. Rev Méd Chile 2006; 134: 1443-1447.
- Yonemura, K, Ikegaya N, Fujigaki Y. Potential Therapeutic Effect of Simvastatin on Progressive Renal Failure and Nephrotic-Range Proteinuria Caused by Renal Cholesterol Embolism. The American Journal of the Medical Sciences 2001;322(1):50-52.
- Solari F, Ravani P, Pola A. Predictors of Renal and Patient Outcomes in Atheroembolic Renal. Disease: A Prospective Study. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1584-90.
- Górriz J, Sancho A, Garcés R. Recovery of renal function after renal failure due to cholesterol crystal embolism. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2261-2262.
- Kumar A, Turney J. Vasculitis look-alikes: variants of renal atheroembolic disease. Nephrol Dial Transplant (1999) 14: 2053.
- Gallego J, Gómez M, Gallardo A y cols. Lesiones cutáneas e insuficiencia renal tras infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1339-1342.
- Funabiki K, Masuoka H, Shimizu H. Cholesterol crystal embolization after cardiac catheterization. Jpn Heart J 2003; 44(5):767-773.
- Elinav E, Chajek T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. BMJ 2002; 324(7332):268-269.
- Hirano Y, Ishikawa K. Cholesterol embolization syndrome: how to recognize and prevent this potentially catastrophic iatrogenic disease. Internal Medicine Dec 2005; 44(12): 1209-10.