

ACENOCUMAROL E VASCULITE –
UM CASO CLÍNICO RARO

Pedro Abreu, Cátia Duarte, Armando Malcata*

Resumo

Os autores apresentam o caso de um homem de 62 anos de idade que acorre ao Serviço de Urgência por lesões cutâneas purpúricas, de instalação insidiosa com três semanas de evolução. O exame físico revelou múltiplas lesões purpúricas de conformação redonda e confluentes envolvendo todo o corpo, incluindo as áreas palmo-plantar. Os exames laboratoriais realizados não apresentaram alterações. Durante o internamento foi realizada biópsia cutânea. Após exclusão de outras causas de lesões purpúricas foi suspenso o acenocumarol e as lesões desapareceram, espontaneamente, numa semana. A púrpura foi atribuída à administração de acenocumarol, dada a resolução das lesões, apesar da cronicidade com que o doente já tomava este medicamento. Este caso ilustra uma rara associação de vasculite e acenocumarol.

Palavras-Chave: Acenocumarol; Cumarínico; Vasculite de pequenos vasos; Anticoagulação.

Abstract

The authors present a case of a man with 62 years of age who comes to the emergency room by purple skin lesions affecting the whole body, including palmar-plantar involvement, with insidious installation, with three weeks of development. Physical examination revealed multiple purple-shaping round and confluent lesions involving the entire body. Laboratory tests performed were all normal. During the admission a skin biopsy was performed. After exclusion of other causes for the purpuric lesions, the acenocoumarol was interrupted and the lesions disappeared, spontaneously, in a week. The purple was attributed to the administration of acenocoumarol, given the resolution of lesions, despite the chronicity of therapy. This case illustrates a rare association between vasculitis and acenocoumarol.

*Serviço de Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra

Keywords: Acenocoumarol; Cumarinic; Small-vessel vasculitis; Anticoagulation.

Introdução

O acenocumarol é um anticoagulante oral cumarínico largamente utilizado para profilaxia de doenças tromboembólicas. A hemorragia é o efeito adverso mais frequentemente relatado deste fármaco¹. A necrose cutânea, «*purple toes syndrome*» (descrito inicialmente em 1961 e caracterizado por aparecimento súbito e bilateral de lesões purpúricas, dolorosas, nos dedos dos pés e que não desaparecem à digito pressão; surgindo 3 a 8 semanas após início de terapêutica anti-coagulante), erupções maculopapulares ou vesiculares urticariformes também têm sido descritas². A vasculite associada à terapêutica com acenocumarol é muito raramente encontrada na literatura.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 62 anos de idade, caucasiano, reformado, natural e residente em Penacova. Recorre ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra referindo história de lesões cutâneas purpúricas afectando todo o corpo, incluindo envolvimento palmo-plantar, de instalação insidiosa com três semanas de evolução (Figuras 1 e 2). Associadamente referia artralgias dos cotovelos de ritmo mal definido. Negava perdas hemáticas visíveis. Não tinha história de alergia a fármacos e negava também consumo de produtos de ervanária.

Nos antecedentes pessoais, salientava-se história de fenómeno de *Raynaud* completo com aproximadamente 37 anos de duração e história de isquémia crónica do membro inferior esquerdo de grau IV (classificação de Fontaine) com necrose do 1º dedo do pé esquerdo e parésia sensitivo-motora que motivou realização, em 1996, de *bypass* femuro-poplíteo, sendo seguido, desde então, na



Figura 1. Lesões purpúricas de pequenas dimensões nos membros inferiores.

consulta de Cirurgia Vascular do mesmo Hospital. Estava medicado com acenocumarol desde 1998; sem outros fármacos. Fumador de 90 unidades-maço/ano, tendo suspenso há 11 anos. Hábitos alcoólicos ligeiros.

O exame físico evidenciou múltiplas lesões purpúricas arredondadas e confluentes envolvendo todo o corpo, incluindo envolvimento palmo-planar, que não desapareciam à digito pressão. O palato apresentava lesões eritematosas. Não se detectaram alterações na avaliação cardio-pulmonar, abdominal ou do foro otorrinolaringológico.

Analiticamente, apresentava hemoglobina 17.1 g/dL, contagem leucocitária total $9.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ (2% eosinófilos), plaquetas $270 \times 10^3/\text{mm}^3$, provas hepáticas normais com excepção de gama-glutamil transpeptidase (GGT) 64 U/l (<50 U/L), creatinina 1.0 mg/dL, ureia 17 mg/dL, albumina 4.9 mg/dL, proteína C reactiva (PCR) 3.22 mg/dL (<0.5 mg/dL), velocidade de sedimentação (VS) 19 mm/1ª hora e proteinograma com imuno-electroforese dentro dos valores normais. No estudo de coagulação a taxa de protrombinémia, aPTT e INR (*International Normalized Ratio*) foi 18%, 48.8 seg. e 3.77, res-



Figura 2. Envolvimento palmar e do membro superior das lesões purpúricas.

pectivamente. D-dímeros 1.61 $\mu\text{g/mL}$ (0-0.6 $\mu\text{g/mL}$) e fibrinogénio 4.4 g/dL (2.0-5.0 g/dL). As hemoculturas e uroculturas efectuadas foram negativas. Estudo das fracções do complemento (C3 e C4) normal e pesquisa de autoanticorpos foi positivo para os autoanticorpos nucleares (ANAs) - título 1:320 - com um padrão granular fino denso, mas negativo para a pesquisa de anticorpos anti-neutrófilos citoplasmáticos (ANCA). Factor reumatóide (FR), serologias virais (hepatite B, C), citomegalovírus, *Epstein-Barr* vírus, *Herpes simplex* vírus (1+2), toxoplasma e *Rickettsia* negativos. Pesquisa de imunocomplexos foi negativa. O exame sumário de urina revelou proteinúria (20 mg/dL) e eritrocitúria 108.9/ μL . Foi realizada determinação de proteinúria nas 24 horas cujo valor foi 345.8 mg (50-80 mg/24h). Realizou capilaroscopia que não mostrou alterações com excepção de uma área de trombose do 5º dedo direito.

Imagiológicamente não apresentava alterações na radiografia torácica, ecografia abdominal ou prostática.

A biópsia cutânea, realizada ao 4º dia de internamento não demonstrou haver vasculopatia, nem infiltrado inflamatório significativos.

O tratamento com acenocumarol foi suspenso depois de descartadas outras hipóteses diagnósticas, nomeadamente causa infecciosa e vasculite sistémica. As lesões cutâneas resolveram espontaneamente nos 7 dias seguintes. Verificou-se, também, nesse período, normalização do sedimento urinário. Teve alta com indicação de reiniciar acenocumarol. No dia seguinte, recorre, ao Serviço de Reumatologia por reaparecimento das lesões cutâneas, sendo reinternado. Foi novamente suspen-

so acenocumarol, com melhoria espontânea nos 7 dias seguintes. Foi efectuado o diagnóstico de vasculite de pequenos vasos, secundária a fármaco, e iniciou antiagregação oral com ticlopidina 250mg bid que mantém até hoje e sem intercorrências associadas a este medicamento.

Discussão

O presente caso mostra um caso de vasculite de pequenos vasos, secundária à toma de um anticoagulante oral cumarínico – acenocumarol.

Os fármacos estão associados a aproximadamente 10-15% de todas as lesões dermatológicas do tipo vasculítico^{3,4}. As drogas mais frequentemente envolvidas são a penicilina, as sulfonamidas, as quinolonas, o tamoxifeno, os anticoncepcionais, a fenotiazina, o alopurinol e retinóides^{4,5}. O acenocumarol pertence à família dos anticoagulantes cumarínicos e é prescrito frequentemente para o tratamento e profilaxia de doenças arteriais ou venosas tromboembólicas. A hemorragia é o principal efeito adverso. Entre os demais efeitos adversos cutâneos decorrentes da terapêutica anticoagulante, são frequentes a «*purple toes syndrome*» e a necrose cutânea^{6,7}. Esta última situação tem sido bem documentada apesar de ser mais frequente com a varfarina^{4,8}. Ocorre habitualmente entre o 3º e 8º dia de terapêutica, embora possa aparecer mais tardiamente⁹. É mais frequente em mulheres e atinge sobretudo as zonas onde abunda tecido celular subcutâneo adiposo: mamas, coxas e regiões glúteas. Histopatologicamente, caracteriza-se por trombose microvascular nas zonas cutâneas afectadas^{6,9}. A vasculite induzida por fármacos cumarínicos é muito rara. Surge mais tarde e é acompanhada por um infiltrado inflamatório. A sua localização é diferente e o tratamento é baseado na descontinuação do fármaco e na administração de corticóides⁶.

Outros efeitos adversos têm sido relatados com o acenocumarol: equimoses, erupções maculopapulares e fotossensibilidade^{2,4}.

Os autores definiram o diagnóstico de associação de vasculite secundária ao acenocumarol dados os seguintes factos: a relação temporal entre a suspensão do fármaco e a resolução dos sinais de vasculite e posteriormente o reaparecimento de lesões com a sua reintrodução, bem como a ausência de outra causa medicamentosa ou outra etiologia associada - infecciosa, neoplásica ou inflama-

tória. Apesar dos antecedentes do doente – quadro neuropático do membro inferior em consequência patologia vascular isquémica grave, a ser seguido em consulta de Cirurgia Vascular, por fenómeno de Raynaud idiopático – ficou evidente, após a realização de história clínica apurada, a inexistência de sintomas constitucionais, assim como sinais ou sintomas compatíveis com quadro de conectivite ou vasculite sistémica, nomeadamente envolvimento articular, muscular, pulmonar, cardíaco ou gastrointestinal. Dada a limitação das lesões à pele (vasculite cutânea), não se realizou angiografia. A biópsia cutânea, de importância fundamental para o diagnóstico, e ainda que efectuada na fase inicial da doença, não revelou, contudo, processo inflamatório significativo.

Apenas 3 casos se encontram descritos na literatura médica relatando relação entre acenocumarol e vasculite: um, numa mulher de 62 anos⁴; outros dois, em indivíduos do sexo masculino de 54 anos⁶ e de 61 anos¹⁰, respectivamente. Dessa forma, este será o quarto caso descrito de vasculite induzida pelo acenocumarol. Tal facto ilustra uma rara associação de vasculite e acenocumarol. Os clínicos deverão estar alerta para este potencial efeito adverso e recomendar a suspensão do fármaco se houver relação entre o desaparecimento das lesões e a suspensão definitiva do mesmo.

Correspondência para

Pedro Abreu
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra,
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Email: pmabreu@aeiou.pt

Referências

1. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108:231-246.
2. Gallerani M, Manfredini R, Moratelli S. Non-haemorrhagic adverse reactions of oral anticoagulant therapy. *Int J Cardiol* 1995; 49:1-7.
3. Fiorentino DE. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:311-340.
4. Aouam K, Gassab A, Khorchani H, et al. Acenocoumarol and vasculitis: a case report. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16:113-114.
5. Dubost JJ, Tournadre A, Sauvesie B. Vascularites médicamenteuses. *Rev Rhum* 2002; 69:370-375.
6. Jiménez-Gonzalo FJ, Medina-Pérez M, Marín-Martín J. Acenocoumarol-induced leukocytoclastic vasculitis. *Haematologica* 1999; 84:462-463.

7. Sallah S, Thomas DP, Roberts HR. Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. *Thromb Haemostasis* 1997; 78:785-90.
8. Valdivielso M, Longo I, Lecona M, Lazaro P. Cutaneous necrosis induced by acenocoumarol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:211-215.
9. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998; 57:233-237.
10. Vizoso MR, Sureda MF, Martí SG, García JS. Vasculitis leucocitoclástica y acenocumarol. *Med Clin (Barc)* 2008; 130:399.

32nd American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting

**Toronto, Canada
15 a 19 de Outubro 2010**

VI Jornadas de Reumatologia e Medicina Familiar do Algarve

**Vilamoura, Portugal
22 a 23 de Outubro 2010**