

MICROCIRCOLAZIONE

Necrosi acrale: un caso clinico di difficile trattamento

Presentiamo un caso legato a una sindrome vascolare paraneoplastica insidiosa e spesso a prognosi infausta, nota come Paraneoplastic Acral Vascular Syndrome



Salvino Bilancini

Salvino Bilancini*, Sandro Tucci*, Luca Guarnera**, Federica Pomella***, Pierluigi E. Mollo****

*Studio angiologico JF Merlen, Frosinone

**Università La Sapienza, Roma

***Specialista in Angiologia medica. Servizi ambulatoriali territoriali, branca Angiologia Asl Frosinone

****Specialista in Angiologia medica. Specialista in Geriatria e Gerontologia - Ini divisione Città Bianca Veroli (FR)

Presentiamo il caso clinico di un paziente di sesso maschile di 64 anni.

Anamnesi familiare: padre deceduto per cardiopatia ischemica, madre deceduta per neoplasia uterina.

Anamnesi fisiologica: tabagismo significativo (oltre trenta sigarette al giorno). Null'altro di rilevante.

Anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa in trattamento con Ramipril 5 mg/die da cinque anni con riferito buon controllo dei valori pressori. Nicturia e pollachiuria da circa sei mesi.

Anamnesi patologica prossima: da circa due mesi comparsa di fenomeno di Raynaud bilaterale, con sola fase cianotica, doloroso, con varie crisi al giorno, anche in ambiente caldo. Le crisi sono andate progressivamente aumentando di frequenza ed è comparso dolore continuo al secondo sito della mano destra con pallore e ipotermia costanti del polpastrello. Consultato un reumatologo vengono effettuati ANA e anti-ENA che risultano negativi, VES 87, PCR 25(VN<5), Alfa2 globuline 17%, C3 e C4 normali, Reumatest negativo. Viene prescritta terapia con Nifedipina Ritardo (20mg/die)

e Asa (100 mg/die). Il quadro clinico distrettuale peggiora rapidamente con necrosi del polpastrello del secondo dito della mano destra, per cui il paziente giunge alla nostra osservazione.

Esame obiettivo

Azione cardiaca ritmica. FC 80 b.p.m. Torace: ipofonesi basale destra con crepitii e sfregamenti inspiratori. PAO 135/75. Addome trattabile, organi ipocondriaci nei limiti.

Esame obiettivo distrettuale

Necrosi acrale del polpastrello del secondo dito della mano destra (fig. 1). Non sclerosi cutanea ricercata a carico di mani, piedi, viso, collo e cavi ascellari. Manovra di Allen per lo studio dell'arcata arteriosa palmare negativa sia clinicamente sia con l'ausilio del Doppler CW e dell'ecocolordoppler. Alla manovra del "ciao" (apertura e chiusura del pugno con concomitante compressione occlusiva delle arterie ra-



Fig. 1: necrosi acrale (II dito mano destra)

diale e ulnare) si rileva pallore persistente del secondo dito mano destra. Circolo arterioso per il resto clinicamente indenne. Non segni clinici riferibili ad alterato scarico venoso e/o linfatico.

Capillaroscopia (alla plica ungueale)

Fondo pallido, fortemente ridotto il numero di anse perfuse, con numerose aree spopolate, rari capillari convoluti. Secondo dito mano destra non valutabile per la presenza della necrosi. Nel complesso, il quadro capillaroscopico evoca una grave microangiopatia ostruttiva ma la scarsità di anomalie capillari (capillari arborescenti, immagini di neogenesi capillare, forme bizzarre, megacapillari) rende improbabile una diagnosi di scleroderma pattern tipo active di Maricq. In base ai dati clinici viene eseguita una radiografia del torace che evidenzia un'opacità del lobo inferiore destro. Una successiva Tac polmonare con mezzo di contrasto fa porre la diagnosi di neoplasia polmonare, per cui il paziente viene inviato in ambiente oncologico. Purtroppo la neoplasia si rivela diffusamente metastatizzata. Il paziente decede dopo cinque mesi.

Analisi del caso clinico

Il caso presentato è legato a una particolare sindrome vascolare paraneoplastica, nota come Pavs (Paraneoplastic Acral Vascular Syndrome). Tale quadro nosografico venne descritto la prima volta da O'Connor nel 1884 in una donna deceduta per una neoplasia mammaria ed essendo la necrosi digitale omolaterale alla neoplasia che presentava un'infil-

trazione dei gangli simpatici cervicali, dedusse che la necrosi fosse dovuta alla lesione dei gangli con susseguente vasocostrizione causa della necrosi. Un caso simile fu descritto nel 1891 da Fagge e Pye Smith in un paziente con neoplasia dell'apice polmonare, ipotizzando la stessa patogenesi. L'epidemiologia di questa affezione è quanto mai incerta. In letteratura abbiamo trovato la descrizione di 216 casi, per la maggior parte isolati o in piccole serie. Taylor nel 1987 affermò di aver trovato nella sua casistica di 700 pazienti con necrosi acrali solo 5 casi di Pavs. Nel 2014 Le Besnerais descrisse, nella sua serie, la presenza di Pavs nel 15% dei suoi casi di necrosi digitali. Questo induce a ritenere che l'aumento percentuale della seconda casistica sia legato a una più accurata diagnosi di neoplasia e che quindi la prevalenza di questa sindrome sia attualmente sottostimata in letteratura. Le neoplasie associate sono molte: adenocarcinomi 41% (soprattutto polmonari, come nel presente caso e ovariche), neoplasie ematologiche 19%, carcinomi anaplastici 18%, altre neoplasie 22%. Recentemente con il nostro gruppo abbiamo descritto il primo caso secondario a neoplasia cerebrale: un astrocitoma in una giovane donna di 25 anni con fenomeno di Raynaud. Le manifestazioni cliniche sono varie: dalle necrosi digitali 59% (di cui il 53% precedute da fenomeno di Raynaud), all'acrocianosi secondaria 24%, al fenomeno di Raynaud non complicato 18%. Per quanto riguarda la localizzazione, nel 94% sono colpite le dita delle mani, nel 30% le dita di mani e piedi, nel 5% i soli piedi. La malattia colpisce entrambi i sessi pressoché pariteticamente, in età media o avanzata (media 51,1 anni con estremi da 7 a 83). Sono molto più colpiti i fumatori (67%). HSU nel 1996 ha distinto tre tipi di esordio clinico: la Pavs precede la diagnosi di neoplasia (come nel caso qui descritto); la Pavs precede la diagnosi di neoplasia e guarisce dopo la remissione della stessa; la Pavs segna la ripresa della neoplasia. Dal punto di vista istologico esiste grande variabilità: necrosi fibrinoide dei microvasi, proliferazione intinale, infiltrati infiammatori eterogenei, trombosi arteriolare e venulare. Questi dati evocano una componente infiammatoria, probabilmente vasculitica e una compromissione coagulativa, trombotica, nell'ambito di una panangiopatia del microcircolo. Le ipotesi patogenetiche, nessuna esaustiva da sola, sono molte. In particolare l'invasione dei gangli simpatici (attualmente scarsamente presa in considerazione), la crioglobulinemia, l'arterite, la vasculite, la secrezione di sostanze vasocostrittrici da parte delle cellule neoplastiche, l'iperviscosità, l'ipercagulabilità, l'iperaggregazione piastrinica. Probabilmente si tratta di una sindrome multifattoriale in cui entrano in gioco varie concause e questo giustifica l'incertezza terapeutica che la caratterizza. L'evoluzione clinica è quanto mai

varia: regressione definitiva nel 48% dei casi, stabilizzazione o peggioramento nel 52%. Quello che la rende temibile è la mortalità a due anni che si attesta al 44%. La diagnosi differenziale si pone con le altre cause di necrosi digitale quali la coagulazione intravascolare disseminata (CID), la sepsi, la purpura fulminans, lo shock cardiogeno, l'azione di alcuni farmaci vasocostrittori, il congelamento, la crioglobulinemia, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la malattia di Buerger, la sclerodermia e le altre connettivopatie, la sindrome del martello ipotenare e altre tecnopatie, i quadri di microembolizzazione e le sindromi da iperviscosità. La terapia è ancora oggetto di discussione. Non vi sono infatti studi clinici controllati ma solo singoli casi clinici o serie di entità limitata e pertanto non esiste alcun riferimento concreto. Sono stati usati con effetti variabili sia i prostanoidi sia l'eparina, il prednisone, l'Asa, la plasmateresi e la simpaticectomia. L'unico dato ricorrente e quindi attendibile è che il trattamento della neoplasia causa della Pavs, se efficace, provoca nella maggioranza dei casi la guarigione o il miglioramento della sindrome.

Conclusioni

La Pavs è una sindrome paraneoplastica vascolare particolarmente insidiosa, grave e spesso a prognosi infausta, di difficile trattamento ma spesso rivelatrice e quindi in grado di fare porre una diagnosi precoce di neoplasia occulta, con conseguenze favorevoli per la prognosi del paziente. Essa

deve essere sospettata di fronte a un fenomeno di Raynaud, a un'acrocianosi o a un'ischemia digitale che esordiscono in età matura o senile, soprattutto se evolvono rapidamente verso il peggioramento o non rispondono alle terapie convenzionali. Le diagnosi differenziali sono numerose e spesso difficili. Questo obbliga a una particolare attenzione nell'anamnesi e un esame obiettivo accurato che non sia limitato alla sola manifestazione vascolare ma si estenda ai vari organi e apparati. Le indagini laboratoristiche e strumentali saranno guidate dai dati clinici e anamnestici del paziente.

Bibliografia

1. Hsu ST, Lee YY, Liu MF. Symmetrical peripheral gangrene of sudden onset. A paraneoplastic syndrome? A case report and review of literature. *Dermatol. Sinica* 14:82-88,1996.
2. Poszepczynska-Guignè E, Viguier M, Chosidow O, Orce B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic Acral Vascular Syndrome: Epidemiologic Features, clinical manifestations and disease sequelae. *J. Am Acad. Dermatol*, July 2002.
3. Kopolovich DM, Lagonosky DD, Greco AA, Weaver E, Malhorta R. Paraneoplastic acral vascular syndrome. *The Medicine Forum*, Vol.14, Art. 14.
4. Le Besnerais M, Miranda S, Cailleux N, Girszyn N, Marie I, Lèvesque H, Benhamou Y. Digital ischemia associated with cancer results from a cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014, Aug. 93 (10).
5. Bilancini S, Lucchi M, Lucchi G, Carbone I, Bellini D, Polidoro A, Viaccharelli MC. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon associated to astrocytoma. *Journal de Medecine Vasculaire* (2020),45,103-104.

SOCIETÀ ITALIANA DI MICROCIRCOLAZIONE (SIM)



IL BOARD SCIENTIFICO

Soci fondatori

Claudio Allegra
Luciana Bagnato
Salvino Bilancini
Piero Bonadeo
Antonio De Marco
Giacomo Failla
Giorgio Guarnera
Giuseppe Leonardo
Biancamaria Ligas
Massimo Lucchi

Pierluigi E. Mollo
Pio Maurizio Nicosia
Federica Pomella
Giusto Trevisan
Sandro Tucci

Consiglio direttivo

Salvino Bilancini, presidente
Giorgio Guarnera, vice presidente
Pierluigi E. Mollo, segretario
Piero Bonadeo
Giacomo Failla
Giuseppe Leonardo

Massimo Lucchi
Pio Maurizio Nicosia
Giusto Trevisan

Collegio revisori dei Conti

Luciana Bagnat, presidente
Federica Pomella
Sandro Tucci

Collegio dei Probi Viri

Claudio Allegra, presidente
Biancamaria Ligas
Antonio De Marco