

Necrose mamária induzida pelo uso de cumarínico: relato de caso e revisão da literatura

Breast necrosis induced by the use of coumadin: case report and review of literature

Dani Ejzenberg¹, Lucienne Pereira Del Grossi Neusquen¹, Daniel Lorber Rolnik¹,
Adriana Chebar Lozinsky², José Roberto Morales Piato¹

RESUMO

A necrose cutânea induzida por cumarínicos é um evento raro e ocorre com maior frequência nas mamas, coxas e nádegas. Descrevemos o primeiro caso de necrose cumarínica das mamas no Brasil em paciente de 62 anos.

Descritores: Necrose/quimicamente induzido; Varfarina/efeitos adversos; Mama/patologia; Relatos de casos

ABSTRACT

The coumadin-induced skin necrosis is rare and occurs more frequently in the breasts, thighs and buttocks. We describe the first case of coumadin necrosis of the breast in Brazil in a 62-year-old patient.

Keywords: Necrosis/chemically induced; Warfarin/adverse effects; Breast/pathology; Case reports

INTRODUÇÃO

A terapia anticoagulante é frequentemente prescrita na prática médica, sendo que uma das mais utilizadas é a varfarina sódica.

Uma complicação extremamente rara é a necrose de pele e subcutânea, com incidência variando de 0,01% a 0,1%. As áreas mais afetadas são as mamas, nádegas e coxas.⁽¹⁾ O primeiro caso de necrose de pele afetando a mama foi relatado por Flood et al. em 1943.⁽²⁾ Desde então, quase 200 casos de necrose de pele foram relatados, porém menos de 40 envolveram o tecido mamário.⁽³⁾

Tal ocorrência tem curso de ação irreversível, e o diagnóstico precoce e desbridamento cirúrgico são recomendados para prevenir morbidade significativa e mortalidade.⁽⁴⁾

RELATO DE CASO

Paciente de 62 anos internada no Hospital das Clínicas, em São Paulo (SP), devido à dor na mama direita, inchaço e escurecimento iniciados 3 dias antes da internação. Os sintomas iniciaram no mamilo e se espalharam ao longo da mama direita. Seis dias antes das queixas, a paciente iniciou tratamento com varfarina sódica 2,5mg/dia para trombose venosa profunda da perna esquerda, porém sem uso simultâneo de heparina. A trombose ocorreu em razão de complicação na primeira sessão de braquiterapia para tratamento de câncer cervical avançado. A paciente também recebia inibidores da enzima de conversão de angiotensina (captopril 150mg/dia) para hipertensão arterial e fenobarbital 50mg/dia para epilepsia. Ela negou consumo regular de álcool ou tabagismo.

Na internação, o estado geral da paciente era regular, com ausência de febre, pressão sanguínea de 130x90mmHg e índice de massa corporal de 32. Os exames abdominais, pulmonares e cardiológicos estavam normais. A mama esquerda estava normal, porém a direita apresentava inchaço e ulceração extensa com base necrótica envolvendo a área do mamilo e central (Figura 1).

¹ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Autor correspondente: Dani Ejzenberg – Avenida República do Líbano, 1.843 – Ibirapuera – CEP: 04501-002 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 5055-1010 – E-mail: daejz@hotmail.com

Data de submissão: 12/4/2013 – Data de aceite: 17/2/2014

DOI: 10.1590/S1679-45082015RC2829



Figura 1. Necrose da mama direita induzida por cumarínicos

Os testes laboratoriais revelaram hematócrito de 29%, hemoglobina de 9,8mg/dL, contagem de glóbulos brancos de 6.450 e contagem de plaquetas de 142.000/mL. O tempo de protrombina foi de 14,7 segundos (normal: 11 segundos) com taxa internacional normalizada (INR) de 1,3 e tempo tromboplastico parcial normal.

A fibrinogenemia também foi normal, e os produtos de desintegração de fibrina estavam altos (578 μ g/mL). A hipótese do diagnóstico foi necrose da mama direita induzida pelo uso da varfarina. Administraram-se altas doses de heparina e vitamina K. Após 4 dias, como não houve curso favorável, a paciente foi submetida a mastectomia simples. Não foi observada intercorrência, e a administração de heparina foi reiniciada 12 horas após a cirurgia. A paciente teve boa evolução pós-operatória e recebeu alta. A dose de terapia anticoagulante de 2,5mg/dia de varfarina foi readequada, sem o aparecimento de outras complicações.

DISCUSSÃO

A necrose de pele é uma complicação incomum da terapia anticoagulante, e o envolvimento da mama ocorre em apenas 10 a 15% de casos.⁽³⁾ A maioria das lesões necróticas aparece em áreas com excesso de tecido subcutâneo. Essas lesões geralmente afetam mamas, coxas, braços, nádegas, mãos, pontas dos dedos, pernas, pés, nariz, face, abdômen, costas e pênis.⁽⁵⁾ As mulheres são mais afetadas do que os homens. Lesões múltiplas têm sido relatadas em 35% dos casos, algumas vezes simetricamente.^(3,5)

Uma revisão da literatura de artigos publicados em língua inglesa incluindo 25 manuscritos localizou 38 relatos de necrose de mama após uso de varfarina. A média de idade relatada nesses estudos foi de 16 a 93 anos.^(3,5) Não houve diferença significativa entre o envolvimento da mama direita ou esquerda, sendo que necrose bilateral também foi relatada.^(5,6) Geralmente, essa condição é observada em mulheres obesas de meia idade e que recebem terapia com varfarina para trombose venosa profunda ou outras doenças tromboembólicas, tal como ocorreu com a paciente deste relato de caso.^(1,2)

A lesão inicial consiste em eritematosa bem demarcada e área dolorosa, que aparece entre 3 e 6 dias após o início da anticoagulação.^(6,7) Essa área pode desenvolver aspecto em *peau d'orange* ("casca de laranja").⁽⁵⁾ A área afetada evolui para equimose escura, progredindo para tecido necrótico.^(5,6) A histologia mostra infartos cutâneos, hemorragias, obstrução das arteríolas pré-capilares e depósitos fibrinosos, e não evidencia inflamação vascular ou perivascular.^(1,6,7) Alguns casos avançados podem imitar carcinoma inflamatório e, portanto, a realização de biópsia precocemente ajuda no diagnóstico diferencial.⁽¹⁾

A etiologia exata e o motivo para sua predileção para tecido adiposo permanecem incertos, mas muitos autores acreditam que é uma condição multifatorial, que pode incluir trauma, perfusão sanguínea inadequa-

da e variação de temperatura.^(1,5,7) O provável mecanismo que desencadeia tal complicação é a pequena trombose das veias cutâneas, devido à inibição da proteína C e S, e da vitamina K-dependente de anticoagulante endovenosos. Tal situação ocorre antes da inibição de outros fatores e leva à tendência trombolítica entre indivíduos que apresentam deficiências homozigota, heterozigota ou de absorção de proteínas C e S.^(8,9) Por esta razão, muitos autores recomendam administração concomitante de heparina nos primeiros dias de terapia anticoagulante.⁽⁹⁾

Uma vez diagnosticado, a administração de alta dose de heparina deve ser iniciada, além de vitamina K para restauração dos níveis de proteínas C e S.^(1,6) O tratamento inclui a suspensão da varfarina, porém tal questão não tem demonstrado alteração no resultado. Sucesso tem sido relatado no reinício cauteloso da terapia com varfarina, cujo início deve ser sempre associado à anticoagulação parenteral.⁽⁶⁾ Morbidade significativa e diversas mortes têm sido relatadas.^(1,6,10) Todavia, o tratamento conservador deve ser considerado. Embora o tratamento conservador deva ser considerado e metade dos casos demande o desbridamento,^(1,2,7) a mastectomia eventualmente é necessária.^(1,7) Não foi observado risco de necrose cutânea induzida por inibidores da enzima de conversão de angiotensina, assim como como por fenobarbital. Além disso, os medicamentos antiepilépticos tendem a reduzir a ação anticoagulante.⁽⁸⁾

O caso descrito neste relato corrobora as características comuns descritas na literatura, apesar da com-

plicação específica deste caso: mulher, 62 anos, obesa, com ocorrência de necrose no 6 dia após introdução de anticoagulante oral para trombose venosa. Apesar de a medicação ter sido reduzida e suspensa no diagnóstico, foi necessário realizar mastectomia simples, em razão da rápida evolução da necrose da pele.

REFERÊNCIAS

1. DeFranzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin-induced necrosis of the skin. *Ann Plast Surg.* 1995;34(2):203-8. Review.
2. Flood EP, Redish MH, Bociek SJ, Shapiro S. Piletromboflebitis migrans disseminate: report of a case in which gangrene of the breast occurred. Observations on the therapeutic use of dicumarol (3,3'-methylenebis(4-hydroxycoumarin)). *N Y State J Med.* 1943;43:1121-4.
3. Au AF, Fosnot J, Wu LC. Coumadin-induced skin necrosis of the breasts: case report. *Ann Plast Surg.* 2012;69(1):109-10. Review.
4. Kagan RJ, Glassford GH. Coumadin-induced breast necrosis. *Am Surg.* 1981;47(11):509-10.
5. Khalid K. Warfarin-induced necrosis of the breast: case report. *J Postgrad Med.* 2004;50(4):268-9.
6. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg.* 2000;87(3):266-72. Review.
7. López Valle CA, Hébert G. Warfarin-induced complete bilateral breast necrosis. *Br J Plast Surg.* 1992;45(8):606-9. Review.
8. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1026-33.
9. Dahlbäck B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Lett.* 2005;579(15):3310-6. Review.
10. Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, Kogan L, Arieli D, Neuman A, et al. Warfarin skin necrosis: local and systemic factors. *Br J Plast Surg.* 2000;53(7):624-6.