

Síndrome de Nicolau de desenvolvimento tardio - Relato de caso *

Late development of Nicolau syndrome - Case report

Alyne Mendonça Marques Silva ¹
Thaís Faustini Loureiro ³

Angelo Ton ²
Brunella Lemos Agrizzi ⁴

Resumo: A Síndrome de Nicolau, também conhecida como Embolia Cutis Medicamentosa e Dermatite Livedóide, é uma rara complicação caracterizada por necrose tecidual que ocorre após a injeção de medicamentos. Descrevemos um caso de Síndrome de Nicolau de curso tardio, posterior à infiltração intra-articular com corticóide.

Palavras-chave: Corticosteróides; Dermatite; Infiltração; Necrose

Abstract: Nicolau syndrome also known as Embolia cutis medicamentosa and Livedoid dermatitis is a rare complication characterized by tissue necrosis that occurs after injection of medicines. We describe a case of late development of Nicolau syndrome following intra-articular infiltration with corticosteroid.

Keywords: Adrenal Cortex Hormones; Dermatitis; Necrosis; Seepage

INTRODUÇÃO

A infiltração de glicocorticóides é um dos procedimentos mais realizados na reumatologia. Apesar da corticoterapia originar uma gama de efeitos adversos locais e sistêmicos, frequentemente ela é tida como um procedimento seguro.^{1,2}

As injeções de glicocorticóides locais são amplamente utilizadas no tratamento de pacientes com doenças musculoesqueléticas. As complicações infecciosas são a principal fonte de preocupações, mas continuam sendo incomuns.³

Dois casos de Síndrome de Nicolau após injeção intra-articular de glicocorticóides foram descritos.³ Segundo Cherasse et al (2003), o desenvolvimento da Síndrome em tais situações é raro. No entanto, estudos acerca da posição da agulha durante injeções supostamente intra-articulares demonstraram que a agulha encontra-se, comumente, completamente ou parcialmente fora do espaço articular.³

Segue, abaixo, relato de caso de paciente submetida a duas infiltrações intra-articulares de glicocorticóides que evoluiu com quadro tardio da Síndrome de Nicolau.

RELATO DO CASO

Paciente, 47 anos, sexo feminino, hipertensa, sofreu entorse de tornozelo esquerdo, grau 3, em Novembro de 2008, que evoluiu com intenso edema doloroso na face lateral do tornozelo, impotência funcional à marcha, limitação de mobilidade e extenso eritema local.

Imediatamente, procurou atendimento ortopédico, sendo diagnosticada, à Ressonância Magnética, ruptura parcial do ligamento talo-fibular e tenossinovite dos fibulares com diminuta ruptura parcial do fibular curto e acentuada distensão líquida de sua bainha sinovial. Foram prescritos medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios, sem imobilização da articulação.

Uma vez tendo permanecido o edema e a dor após 5 meses, a paciente submeteu-se a 2 procedimentos de infiltração da bainha dos fibulares com retinaculotomia dos extensores por via percutânea, com intervalo de 7 dias. Evoluiu com melhora do edema e manutenção da dor.

Após 1 semana, a paciente iniciou quadro de dor em queimação, de forte intensidade no local da

Recebido em 18.09.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 07.03.2010.

* Trabalho realizado na Faculdade Brasileira (UNIVIX) – Vitória (ES), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Acadêmica de Medicina - Faculdade Brasileira (UNIVIX) – Vitória (ES), Brasil.

² Médico Veterinário - Centro Universitário Vila Velha (UVV) - Vila Velha (ES), Brasil.

³ Acadêmica de Medicina - Faculdade Brasileira (UNIVIX) – Vitória (ES), Brasil.

⁴ Acadêmica de Medicina - Faculdade Brasileira (UNIVIX) – Vitória (ES), Brasil.

infiltração, sem fatores atenuantes ou agravantes, associada ao surgimento de área necrose circunscrita em região maleolar lateral esquerda medindo, aproximadamente, 2 cm de diâmetro (Figura 1A). Procurou atendimento em serviço de urgência, sendo medicada com analgésicos e monitorada hemodinamicamente.

Cerca de 72 horas depois, evoluiu com extensão da necrose, que adquiriu margens irregulares, exantema eritematoso no membro acometido com presença de halo de eritema ao redor da lesão e piora da dor. Foi, então, admitida no Hospital de Vila Velha, onde realizou Ecodoppler de membros inferiores, sem alterações. Foi diagnosticada Síndrome de Nicolau, tendo sido medicada com ciprofloxacina, enoxaparina e pentoxifilina.

Em seguida, realizou-se desbridamento cirúrgico do tecido desvitalizado, com exposição do tendão (Figura 1B). A ferida evoluiu favoravelmente, com desenvolvimento de cicatriz atrófica 3 meses após a cirurgia (Figura 1C).

DISCUSSÃO

A Síndrome de Nicolau, ou Embolia Cutis Medicamentosa, foi descrita primeiramente por Juliusberg, Freudenthal e Nicolau entre 1924 e 1928.^{3,4,5,6} As primeiras descrições remetem à pacientes sob tratamento de sífilis que eram submetidos a injeções de sais de bismuto.^{4,5}

É bem descrita na literatura dermatológica como uma rara reação adversa caracterizada por dermatite livedoide^{3,4,5,7}, que ocorre após a injeção intramuscular de substâncias insolúveis.^{4,7,8,9}

No entanto, o aparecimento da síndrome está relacionado com a via de administração e a forma farmacêutica droga e não com suas propriedades farmacodinâmicas e, portanto, não há um grupo específico responsável pelo potencial de complicação. A revisão sistemática mostrou fatores predisponentes, como a micro-suspensão no veículo aquosa, em contrapartida com o oleoso, sugerindo uma prevalente gênese da embolia na síndrome.¹⁰

A Síndrome de Nicolau já foi descrita com a administração de várias outras drogas como penicilina benzatina, penicilina, antiinflamatórios não esteroideais, anestésicos locais, antihistamínicos, penicilinas e corticoesteróides.⁵

Segundo Saputo & Bruni (1998), a síndrome é mais freqüente na população pediátrica, principalmente em crianças com menos de 3 anos de idade, nas quais os fenômenos de penetração por embolia na artéria podem ser mais prováveis, devido ao menor tamanho dos segmentos vasculares envolvidos.¹⁰ Porém, de acordo com 20, a maioria das publicações de relatos de casos referem-se a adultos.⁵

Apesar de a nádega ser o local mais acometido, ela

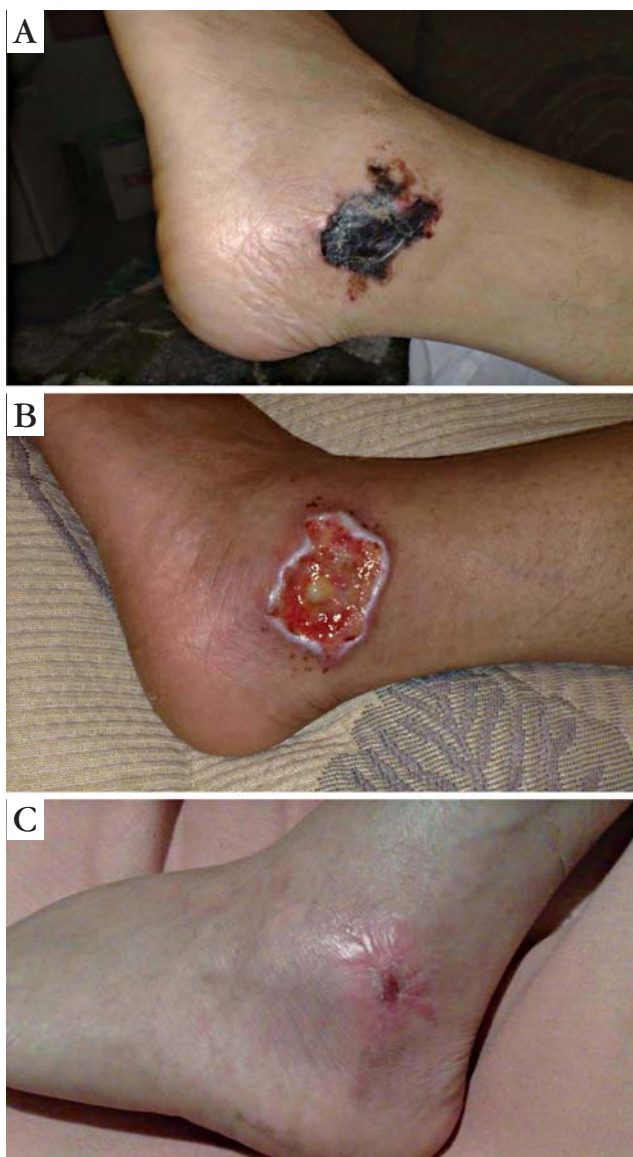


FIGURA 1: A. Área de necrose circunscrita em região maleolar esquerda; B. Lesão após desbridamento cirúrgico, com exposição do tendão; C. Cicatriz atrófica

também foi descrita no ombro, coxa, joelho e tornozelo.⁵

O mecanismo da inflamação e destruição celular é incerto, mas sabe-se que ocorre uma obstrução microembólica do suprimento arterial da derme.^{4,10,11} Dados atuais, no entanto, sugerem que a embolia não seja o único fator envolvido. A lesão final seria decorrente de uma associação de três fatores: angioespasmo, trombose e embolia.¹¹ A embolia e a trombose seriam causados pela injeção do medicamento dentro da luz vascular, enquanto o angioespasmo poderia ser causado por uma série de fatores, como compressão do vaso (pelo líquido injetado ou por um hematoma), por lesão direta do vaso pela agulha ou por reflexos do tipo artério-arterial ou veno-arterial.^{7,11}

Existem, ainda, autores que acreditam em uma

origem imuno-alérgica para explicar a necrose.^{10,11} Segundo eles, a droga em questão agiria como um hapteno, desencadeando reação do tipo vasculite, com deposição de imunocomplexos, ativação de complemento e quimiotaxia de neutrófilos. O resultado dessas alterações seria uma trombose, que se manifestaria clinicamente como uma necrose.¹¹

As manifestações clínicas podem ser locais ou sistêmicas. Inicialmente, o paciente manifesta dor severa após a injeção caracterizada por caráter agudo e grave.^{3,5,7,8,10} Ocorre, então, o desenvolvimento de exantema eritematoso ao nível do local de injeção, com a formação de um halo de palidez ao redor da área,¹⁰ e de padrão livedóide^{3,5,12} que evolui lentamente para necrose da pele, subcutâneo e, por vezes, muscular.^{10,13} Em alguns, pacientes, pode progredir para bolhas no sítio de administração, podendo, ainda, haver infecção secundária.^{3,5,7}

A área necrótica, em poucos casos, estende-se à articulação, causando uma isquemia transitória ou permanente, que às vezes exige amputação.¹⁰

Em um terço dos pacientes, ocorrem complica-

ções neurológicas, geralmente transitórias, (de algumas horas a várias semanas), representadas pela hipoestesia e paraplegia.^{10,13}

A lesão tecidual é reversível e a terapia rápida com substâncias vasoativas como a heparina subcutânea é benéfica.¹⁴ O vasoespasmó pode ser aliviado pela ação inibitória da fosfodiesterase fornecida pela pentoxifilina.¹⁰ Corroborando os dados, segundo Uri & Arad (2009), vários estudos mencionaram melhora clínica do paciente com administração de tratamento anticoagulante (i.e. heparina), esteróides intravenosos (i.e. betametasona, dexametasona ou metilprednisolona intravenosos) e terapia vasoativa (i.e. pentoxifilina).¹⁴

Segundo Murthy, Siddalingappa & Suresh (2007), o tratamento conservador com desbridamento e controle da dor constituem a principal terapia.¹⁴

Considerando o fato de que não há um padrão estabelecido para o tratamento da Síndrome de Nicolau, é importante o emprego de uma técnica correta de injeção para minimizar os fatores de risco. A aspiração prévia é importante para assegurar a injeção extra-articular. No entanto, não há um *guideline* específico.¹⁵ □

REFERÊNCIAS

- Hajjoui A, Nys A, Poiradeau S, Revel M. Complication inhabituelle des infiltrations de corticostéroïdes: le syndrome de Tachon. À propos de deux cas cliniques. *Ann Readapt Med Phys.* 2007;50:718-20.
- Beissert S, Presser D, Rütter A, Metz D, Luger TA, Schwarz T. Embolia cutis medicamentosa (Nicolau syndrome) after intra-articular injection. *Hautarzt.* 1999;50:214-6.
- Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine.* 2003;70:390-2.
- De Sousa R, Dang A, Rataboli P. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J Postgrad Med.* 2008;4:332-4.
- Senel E, Ada S, Gülec AT, Çağlar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *J Dermatol.* 2008;35:18-20.
- Masthan SD, Salome, Madhav, Reddy KC, Sridevi, Lakshmi, et al. Nicolau syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68:45-6.
- Hamilton B, Fowler P, Galloway H, Popovic N. Nicolau syndrome in an athlete following intra-muscular diclofenac injection. *Acta Orthop Belg.* 2008;74:860-4.
- Gayken J, Westanmo A, Knutsen A, Ahrenholz D, Mohr WJ, Solem L. Livedoid dermatitis and severe necrosis (Nicolau's syndrome) after intramuscular hydroxyzine injection. *J Burn Care Res.* 2006;27:541-44.
- Mutalik S, Belgaumkar V. Nicolau syndrome: a report of 2 cases. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:377-8.
- Saputo V, Bruni G. Nicolau syndrome from penicillin preparations: a review of the relevant literature in the search for potencial risk factors. *Pediatr Med Chir.* 1998;20:105-23.
- Golcman B, Golcman R, Castro LGM, Mizoguchi M. Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio: relato de 4 casos. *An Bras Dermatol.* 1991;66:66-9.
- Duval A, Pouchot J. Livedo: de la physiopathologie au diagnostic. *La Revue de médecine interne.* 2008;29:380-92.
- Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14:104-7.
- Murthy SC, Siddalingappa K, Suresh T. Nicolau's syndrome following diclofenac administration: a report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:429-31.
- Uri O, Arad E. Skin necrosis after self-administered intramuscular diclofenac. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009.1-2.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Alyne Mendonça Marques Silva
Rua Dr Juvino Leal Andrade - 03, Tabuazeiro
29.043-364 Vitória - ES, Brasil
Tel: 27 8134 7065
Email: lyne_msv@botmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Silva AMM, Ton A, Loureiro TF, Agrizzi BL. Síndrome de Nicolau de desenvolvimento tardio - Relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):157-9.