

SÍNDROME DE CREST E HIPERTENSÃO PULMONAR

Prognóstico sombrio

ANA C. CARNEIRO, ISABEL P. BARBOSA, F. CARNEIRO CHAVES
Serviço de Medicina A. Hospital de S. João, Porto.

RESUMO

A Síndrome de CREST, descrita inicialmente como uma variante da Esclerose sistémica, com evolução mais indolente e limitada, caracteriza-se por calcinose, fenómeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias. Estudos subsequentes demonstraram que embora de evolução clínica lenta, as anormalidades viscerais não são tão raras como se pensava. Alterações pulmonares são frequentes, nomeadamente hipertensão pulmonar, que é uma causa *major* de morbilidade e mortalidade nesta síndrome.

Os autores apresentam um caso de uma doente de 61 anos, com dispneia de esforço, edemas dos membros inferiores, cianose labial e das extremidades, com um ano de evolução, internada por suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP). A investigação efectuada no decurso do internamento, permitiu o diagnóstico da Síndrome de CREST associado a Hipertensão pulmonar grave. A doente foi hipocoagulada com varfarina além da terapêutica vasodilatadora com nifedipina e nicorandil, furosemida, e oxigenoterapia tendo falecido três meses após a alta.

Discute-se o diagnóstico, o tratamento e a evolução.

Palavras Chave: Síndrome de CREST, Hipertensão pulmonar

SUMMARY

CREST SYNDROME AND PULMONARY HYPERTENSION

A dark prognosis

The CREST syndrome initially described as a limited, more indolent form of diffuse scleroderma, is characterized by calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasias. Subsequent studies showed that visceral abnormalities were not uncommon. Pulmonary abnormalities are frequent especially pulmonary hypertension, this one being a major cause of this syndrome's mortality.

The authors present the case of white woman, 61 years old, with dyspnoea, cyanosis and peripheral edema with 12 months of evolution. She was admitted for pulmonary thromboembolism suspicion.

After investigation the diagnosis of CREST syndrome was made, associated with severe pulmonary hypertension.

The patient was treated with varfarina, nicorandil, nifedipine, furosemide and home oxygen. She died 3 months after.

The authors discuss the diagnosis, treatment and follow-up.

Key words: CREST Syndrome, Pulmonary hypertension

INTRODUÇÃO

A Síndrome de CREST (calcinose, fenómeno de Raynaud, alteração da motilidade esofágica, esclerodactilia, telangiectasias), é uma variante, mas nem sempre uma forma benigna da esclerodermia. A hipertensão pulmonar é uma das complicações possíveis, aparecendo mais frequentemente isolada neste síndrome do que na esclerodermia sistémica em que a associação a fibrose pulmonar é mais comum¹⁻³. Esta complicação é causa *major* de morbidade e mortalidade nesta síndrome conferindo à doença um prognóstico sombrio quando presente.

As provas funcionais respiratórias mostram frequentemente diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono. O electrocardiograma revela desvio direito do eixo e hipertrofia ventricular direita. A medição da pressão pulmonar pode ser efectuada por ecocardiografia ou por cateterismo cardíaco direito principalmente se houver necessidade de testar a vasoreactividade com fármacos vasodilatadores⁴⁻⁷.

Anticorpos anti-centrómero são característicos, e estão presentes em mais de 50% dos casos⁸. O prognóstico é habitualmente melhor do que na esclerose sistémica excepto no doente que ao fim de vários anos desenvolve hipertensão pulmonar^{2,8,9}.

CASO CLÍNICO

Doente de raça caucasiana, de 61 anos, do sexo feminino. Um ano antes do internamento iniciou dispneia de esforço com agravamento progressivo, cianose labial e das extremidades e edemas dos membros inferiores. Seis meses depois surgiu tosse seca e dispneia paroxística nocturna. Um mês antes do internamento, iniciou dispneia em repouso, ortopneia e aumento do volume abdominal com agravamento progressivo.

Tratava-se de uma doente com história de fenómeno de Raynaud com vários anos de evolução, que nunca tinha sido valorizado. Como antecedentes relevantes de referir um abortamento espontâneo aos 25 anos. Dois filhos saudáveis, sem antecedentes familiares relevantes. Negava patologia cardíaca prévia ou patologia respiratória e não estava medicada em ambulatório.

Recorreu ao serviço de Urgência referenciada pelo médico assistente. Ao exame físico apresentava telangiectasias malares, cianose labial e das extremidades. (Figura 1) Estavam presentes tiragem supraclavicular, turgescência venosa jugular a 45° e refluxo hepato-jugular. Apresentava-se hemodinamicamente estável e apirética. A auscultação cardíaca revelou sopro holossistólico II/VI audível no bordo esquerdo do

esterno. A auscultação pulmonar era normal. O abdómen era globoso com sinais de ascite de médio volume e hepatomegalia palpável cerca de 4 cm abaixo do rebordo costal direito, não dolorosa à palpação. Havia varizes e edemas dos membros inferiores até aos joelhos, sem sinais de trombose venosa profunda.



Figura 1 - Telangiectasias malares

O hemograma, as provas de função hepática e a função renal eram normais. De realçar aumento da desidrogenase láctica- 606 UI/L (Normal < 225) e D-dímeros-6,98 ng/ml (Normal < 0,5). A Gasometria arterial revelou alcalose respiratória (PH 7,47, HCO₃ 22 mmol/l), hipoxemia (PO₂ 53,9 mmHg, saturação O₂ 89%) e hipocápnia (PCO₂ 28,4 mmHg). Realizou radiografia pulmonar que revelou aumento do índice cárdio-torácico e apagamento dos seios costofrénicos. O electrocardiograma mostrou ritmo sinusal, desvio do eixo para a direita, frequência 75/min, critérios de hipertrofia ventricular direita e padrão S1Q3T3. Efectuou Ecocardiograma trans-esofágico que detectou dilatação severa das câmaras direitas, insuficiência tricúspide severa, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 90 mmHg; Movimento anormal do septo interventricular traduzindo

sobrecarga de pressão do ventrículo direito; Ausência de trombos intracavitários, sem shunts intracardíacos. O Ecodoppler dos membros inferiores foi normal.

A doente foi internada com o diagnóstico presuntivo de Tromboembolismo pulmonar. Iniciou hipocoagulação com heparina não fraccionada, oxigenoterapia e furosemida (40 mg/dia).

Durante o internamento, teve melhoria da dispneia e da tosse, redução da ascite e dos edemas, mantendo cianose labial e das extremidades. Iniciou episódios de regurgitação alimentar e pirose, que negava até então. Detectadas lesões ulceradas nas falanges distais dos dedos das mãos, que a doente relacionava com pequenos traumatismos. (Figura 2)



Figura 2 - Ulcerações digitais

Para além destas, apresentava também lesões calcificadas no antebraço esquerdo, dedos das mãos e joelho direito, que a doente nunca tinha valorizado, não conseguindo indicar a sua evolução temporal. (Figuras 3, 4)



Figura 3 - Calcínose



Figura 4 - Calcínose

No decurso da investigação efectuada realizou cintilograma de ventilação/perfusão que revelou baixa probabilidade para TEP, pelo que se excluiu este diagnóstico.

Tinhamos assim uma doente com fenómeno de Raynaud com vários anos de evolução, hipertensão pulmonar, com sintomas de insuficiência cardíaca direita há cerca de um ano, e alterações cutâneas de evolução temporal desconhecida. Na tentativa de esclarecer o diagnóstico realizou-se TAC torácico de alta resolução que revelou sinais a favor de hipertensão pulmonar moderada, sem evidência de TEP agudo e sem alterações pleuro-pulmonares relevantes. As provas funcionais respiratórias detectaram síndrome ventilatório misto e diminuição grave da transferência alvéolo-capilar pelo monóxido de carbono (31% do previsto).

Para excluir distúrbios pró-trombóticos, como as trombofilias hereditárias ou síndrome anti-fosfolípido efectuou-se estudo da hemostase que revelou proteínas C, S, AT-III normais, factor V de Leiden negativo, mutação G20210A do gene da protrombina negativa. O inibidor lúpico foi também negativo, sendo o anticorpo anti-cardiolipina IgG positivo-27,8 U/ml (normal- <23). Por sua vez o estudo imunológico foi positivo para os ANA (1/1280) e anticorpos anti-centrómero. Os anticorpos anti-DNA, anti-RNP, anti-SCL70 e anti-mitochondriais foram negativos, sendo o factor reumatóide igualmente negativo. Dado a doente ter queixas de pirose durante o internamento e regurgitação recorrente, realizou trânsito baritado do esófago que revelou perda das contracções peristálticas propulsoras nos 2/3 distais, esófago com parede regular, não sendo aparentes lesões orgânicas. A manometria esofágica, mostrou hipoperistaltismo no esófago distal, esfíncter esofágico inferior (EEI) com pressão diminu-

ída (12 mmHg), com relaxamento completo e esfíncter esofágico superior normal.

Feito o diagnóstico de síndrome de CREST associado a hipertensão pulmonar isolada, a doente iniciou terapêutica com vasodilatadores (nifedipina- 30 mg / dia e nicorandil- 20 mg/dia), furosemida- 40 mg/dia e omeprazol-20 mg/dia para tratamento da esofagite de refluxo. Decidiu-se manter hipocoagulação e a doente teve alta orientada para a consulta externa, medicada com varfarina e oxigenoterapia domiciliária para além da terapêutica referida.

Cerca de um mês após a alta, mantinha dispneia em repouso, ortopneia e dispneia paroxística nocturna, bem como agravamento da ascite, dos edemas e refluxo gastro-esofágico. Questionada em relação à terapêutica verificou-se má adesão, pelo que a doente foi encorajada a cumprir a terapêutica prescrita, tendo-lhe sido explicadas a importância e as consequências que esse comportamento teria para a evolução da doença.

Três meses após a alta faleceu.

DISCUSSÃO

A Síndrome de CREST foi inicialmente descrita nos anos sessenta por Carr et al., e Schimke et al., como uma forma limitada, mais indolente que a esclerodermia sistémica, caracterizada por calcinose, fenómeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasias^{4,5,10}. O envolvimento cutâneo normalmente é limitado às extremidades distais, sem envolvimento do tronco^{8,10}. O atingimento de outros órgãos não é tão raro como se pensava inicialmente¹⁰. A hipertensão pulmonar é frequente, de gravidade variável, podendo ir de média a severa^{4,5}. Pode resultar de fibrose pulmonar ou de doença vascular proliferativa envolvendo as artérias pulmonares de pequeno e médio calibre^{4,5,10}. Por outro lado, hipertensão pulmonar isolada, com elevação das pressões pulmonares e/ou *cor pulmonale* com hipertrofia ventricular direita, é encontrada com maior frequência neste síndrome, do que na esclerodermia sistémica difusa, sendo uma causa reconhecida de morbilidade e mortalidade^{1-6,10}.

Normalmente as mulheres são mais atingidas e frequentemente têm história de fenómeno de Raynaud com vários anos de evolução, como sucedia no caso descrito¹. A dispneia de esforço é o sintoma mais frequente, podendo a radiografia pulmonar não evidenciar alterações relevantes, mesmo se houver fibrose intersticial^{1,7}.

A doente internada no nosso hospital apresentava dispneia de esforço com um ano de evolução, a que

se seguiram edemas dos membros inferiores e ascite, compatíveis com insuficiência cardíaca direita. Negava patologia cardíaca prévia, bem como patologia respiratória que pudessem justificar à partida o quadro clínico.

No exame objectivo apresentava sinais de dificuldade respiratória, turgescência venosa jugular a 45°, refluxo hepatojugular, ascite e edemas dos membros inferiores. Sem estase ou outras alterações à auscultação pulmonar e sem alterações radiológicas pulmonares que justificassem a dificuldade respiratória.

Analiticamente de relevante detectou-se aumento dos D-dímeros e DHL, com restantes valores analíticos dentro da normalidade. A gasometria arterial revelou hipoxemia com hipocapnia, o ECG padrão S1Q3T3 com critérios de hipertrofia ventricular direita e o ecocardiograma sinais de sobrecarga ventricular direita com aumento da PSAP.

Tanto a história clínica, como o exame físico e os exames auxiliares de diagnóstico pareciam apontar na direcção de provável tromboembolismo pulmonar, pelo que a doente foi internada com esse diagnóstico iniciando hipocoagulação. No entanto, no decurso da investigação efectuada no internamento, realizou cintigrama de ventilação/perfusão que permitiu concluir da baixa probabilidade deste diagnóstico. Por outro lado, após anamnese cuidadosa outros dados relativos à história clínica foram valorizados, nomeadamente a existência de fenómeno de Raynaud há vários anos. A doente começou também a referir regurgitação e pirose frequentes. Ao exame físico foram detectadas lesões ulceradas nas extremidades dos dedos das mãos e lesões calcificadas nos membros. Foi colocada a hipótese de doença do tecido conjuntivo embora a doente negasse outros sintomas acompanhantes como artralguas e não soubesse identificar temporalmente o aparecimento das lesões cutâneas, relacionando-as com pequenos traumatismos.

Realizou TAC torácico de alta resolução que não mostrou alterações pulmonares relevantes pelo que se excluiu fibrose pulmonar. Prosseguiu-se a investigação de doença do tecido conjuntivo tendo o estudo imunológico sido positivo para ANA e anticorpos anti-centrómero. A existência de anticorpos anti-centrómero que se admite serem característicos da síndrome de CREST, estando presentes em cerca de 50% dos doentes, associada aos achados do exame físico e à sintomatologia, bem como as provas funcionais respiratórias que revelaram diminuição da transferência alvéolo-capilar pelo monóxido de carbono como

é habitual na CREST, levaram a considerar esta hipótese de diagnóstico como mais provável⁴⁻⁸. Por sua vez o estudo contrastado do esôfago, revelou perda das contrações peristálticas propulsoras nos 2/3 inferiores, como era de esperar dada a atrofia da porção muscular lisa característica da doença¹¹. A manometria confirmou a alteração da motilidade esofágica com hipoperistaltismo do esôfago distal e pressão diminuída do EEI. A radiografia das mãos e membros revelou várias lesões de calcinose. Fez-se o diagnóstico da síndrome de CREST associado a hipertensão pulmonar, que surgia na ausência de outras alterações pulmonares como é frequente nesta síndrome¹⁻³.

Outras complicações possíveis são a gangrena digital e a cirrose biliar primária^{8,12}. Em relação a esta última o diagnóstico pode ser efectuado pela tríade anticorpos anti-mitocondriais (AMA) positivos, colestase e histologia hepática compatível. Os anticorpos anti-mitocondriais são positivos na grande maioria dos casos embora cerca de 10 a 15 % dos casos possam ser AMA negativos, sendo que destes cerca de 50% têm anticorpos anti-nucleares positivos¹². No caso da nossa doente as provas de função hepática eram normais nomeadamente a fosfatase alcalina e os AMA eram negativos, pelo que essa complicação foi excluída.

Em relação ao tratamento, vários fármacos vasodilatadores foram experimentados nos indivíduos afectados. A hipótese de que o vasoespasmo pudesse preceder ou acompanhar as lesões vasculares pulmonares levou vários investigadores a utilizar drogas que prevenissem a vasoconstricção⁴⁻⁶. O captopril, a nifedipina isoladamente ou associada ao prazosin e o verapamil, foram alguns dos fármacos utilizados para este fim⁴⁻⁶.

A nossa doente iniciou terapêutica com nifedipina e nicorandil como vasodilatadores, na tentativa de reduzir a resistência vascular pulmonar^{5,6,13,14}. Por outro lado o estudo da hemostase efectuado no sentido de excluir possíveis trombofilias hereditárias bem como síndrome anti-fosfolípideo, visto a doente ter história de um abortamento espontâneo e a suspeita inicial de internamento ter sido TEP, revelou anticorpo anti-cardiolipina IgG positivo, o que poderia ser compatível com este último diagnóstico. Decidiu-se assim manter a hipocoagulação instituída, dado não se poder excluir síndrome anti-fosfolípideo concomitante. A doente teve evolução clínica inicialmente favorável, com melhoria da dispneia, ascite e edemas, bem como melhoria das trocas gasosas. Teve alta orientada para

a consulta externa com deterioração rápida do estado clínico que poderá estar relacionada com má adesão terapêutica, que a doente confirmou.

Outra hipótese descrita frequentemente na literatura é a deficiente resposta terapêutica à nifedipina principalmente a longo prazo¹⁵. Por outro lado, este fármaco pode agravar os sintomas gastrointestinais da doença limitando a sua utilização^{6,11}.

Mais recentemente o advento da prostaciclina para o tratamento da hipertensão pulmonar primária (HTP) como potente vasodilatador, tornou possível também a sua utilização nas formas secundárias, já que as lesões vasculares pulmonares são semelhantes nas duas situações¹⁵. Por outro lado o fenómeno de Raynaud que ocorre tanto na HTP primária como como na esclerodermia, nomeadamente na Síndrome de CREST, também parece melhorar com o uso da prostaciclina ou dos seus análogos^{15,17}. Outro dos efeitos deste agente é a sua acção como antiagregante plaquetário^{15,16}. No entanto algumas limitações podem estar inerentes ao uso deste fármaco nomeadamente no que se refere à sua utilização em administração intravenosa contínua. O seu custo elevado, o facto de ter que ser administrado por profissionais experimentados e com o equipamento adequado faz com que seja um tratamento a ser efectuado em centros especializados. Outro inconveniente prende-se com o facto de possíveis complicações decorrentes da cateterização prolongada¹⁵. Outras formas de administração foram entretanto conseguidas com derivados da prostaciclina como o iloprost que pode também ser administrado por via inalatória em nebulização (aerosol), com resultados favoráveis¹⁵⁻¹⁷.

Mais recentemente, outros agentes para além dos análogos da prostaciclina têm sido estudados, como os antagonistas dos receptores das endotelinas (bosentan) e em alguns doentes o sildenafil, com resultados encorajadores¹⁸.

Também nós estudamos a hipótese de submeter a doente a terapêutica com prostaciclina ou análogos, no entanto no nosso hospital não havia na altura protocolo ou pessoal especializado para utilização do fármaco. Por outro lado a doente não parecia receptiva em deslocar-se a um centro especializado para o efeito. Permanece a dúvida se o desfecho poderia ter sido diferente com utilização desta estratégia terapêutica, embora seja nossa convicção que a rápida deterioração clínica corresponderia a um estado terminal da doença, implicando um mau prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. PRONK LC, SWAAK: AJ. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Report of three cases and review of the literature *Rheumatol Int* 1991;11(2):83-6
2. LIE JT: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome: variant of systemic sclerosis (scleroderma)- a case report. *Angiology* 1989; 40(8): 764-7
3. PRESETNIK M, MUSIC E, KOLSEC B, ROZMAN B: Pulmonary hypertension in diffuse scleroderma and the CREST syndrome *Plucne Bolesti* 1989; 41(1-2): 5-7
4. ALPERT M, F.C.C.P., PRESSLY T, MUKERJI V, LAMBERT C, MUKERJI B: Short and long term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease *Chest* 1992; 102(5):1407-12
5. ALPERT M, PRESSLY T, MUKERJI V, LAMBERT C, MUKERJI B, PANAYIOTOU H. et al: Acute and long term effects of nifedipine on pulmonary and systemic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension associated with diffuse systemic sclerosis, the CREST syndrome and mixed connective tissue disease *Am J Cardiol* 1991; 68: 1687-1691
6. GLIKSON M, POLLACK A, DRESSNER- FEIGIN R, GALUN E, RUBINUS A: Nifedipine and prazosin in the management of pulmonary hypertension in CREST syndrome. *Chest* 1990; 98(3): 759-61
7. SANCHEZ O, HUMBERT M, SITBON O, NUNES H, GARCIA G, SIMONNEAU G: Pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases *Rev Med Interne* 2002; 23(1): 41-54
8. MEYER O: CREST syndrome *Ann Med Interne (Paris)*. 2002; 153(3): 183-8
9. SOMME D, DUTERQUE M, VERDAGUER M, LARDOUX H: CREST syndrome presenting as pulmonary hypertension *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1999; 48(2):109-12
10. SAMUEL A. YOUSEM: The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome *Human Pathology* 1990; 21(5): 467-474
11. LOCK G, HOLSTEGE A, LANG B, SCHÖLMERICH: Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis *Am J of Gastroenterol* 1997; 92(5): 763-771
12. LEUSCHNER U: Primary biliary cirrhosis – presentation and diagnosis *Clin Liver Dis* 2003; 7(4) 741-58
13. WANSTALL JC, O' DONNELL SR: Responses to vasodilator drugs on pulmonary artery preparations from pulmonary hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1992; 105(1): 152-8
14. KAWAMURA S, HAYASHIDA M, ORII R, SAWAMURA S, KOMATSU K, ITO N et al: Successful treatment of intraoperative myocardial ischemia with nicorandil. *Masui* 1997; 46(4): 531-7
15. ALFRED P. FISHMAN: Epoprostenol (prostacyclina) and pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 2000; 132(6): 500-503
16. LAUNAY D, HACHULLA E, HATRON PY, GOULARD L, ONIMUS T, ROBIN S et al: Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2252-6
17. PARAMOTHAYAN NS, LASSERSON TJ, WELLS AU, WALTERS EH: Prostacyclin for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002994
18. JOHN H NEWMAN: Treatment of primary pulmonary hypertension – the next generation *N. Engl J Med* 2002; 346(12): 933-35