

TREATMENT OF "BLUE TOE" SYNDROME WITH HYPERBARIC OXYGEN THERAPY – CASE STUDY

LEČENJE SINDROMA PLAVIH PRSTIJU HIPERBARIČNOM OKSIGENOTERAPIJOM – PRIKAZ SLUČAJA

Davorka M. Milačić¹, Tatjana Matković¹, Anja Lalić¹, Julijana Stanimirović², Zoran Gluvić³, Esma R Isenović^{2,3,4}

Summary

"Blue toe" syndrome is a relatively rare ischemic disorder produced by occlusion of small blood vessels with fragments of atherosclerotic plaques composed of cholesterol crystals, fatty acids and calcium. It can occur as a complication after endovascular procedures, usually performed on the infrarenal segment of abdominal aorta, as well as in the patients who were under treatment with oral anticoagulant therapy. Hyperbaric oxygen therapy (HBOt) is inhaling 100% oxygen under carefully controlled elevated pressure conditions. In Zemun Clinical Hospital, a patient who presented with "blue toe" syndrome, has been treated with HBOt. After the completion of HBOt course, there was an almost complete regression of ischemic changes.

Key words: "Blue toe" syndrome, Hyperbaric oxygen therapy, Abdominal aorta aneurysm

Sažetak

Sindrom plavih prstiju je relativno redak ishemijski poremećaj, nastao usled okluzije malih krvnih sudova fragmentima aterosklerotičnih plakova sačinjenih od kristala holesterola, masnih kiselina i kalcijuma. Može se pojaviti kao komplikacija nakon endovaskularne procedure, najčešće na infrarenalnom delu abdominalne aorte, ali i kod bolesnika koji su na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAKT). Hiperbarična oksigenoterapija (HBOt) predstavlja udisanje 100% kiseonika u pažljivo kontrolisanim uslovima povišenog pritiska. Prikazan je slučaj primene HBOt u tretmanu bolesnice sa sindromom plavih prstiju, koji se javio nakon endovaskularne procedure na infrarenalnoj aneurizmi abdominalne aorte (AAA). Po završenoj HBOt, došlo je do potpune regresije ishemijskih promena.

Ključne reči: sindrom plavih prstiju, hiperbarična oksigenoterapija, aneurizma abdominalne aorte

Uvod

Sindrom plavih prstiju (engl. "Blue toe" syndrome) je relativno redak ishemijski poremećaj nastao usled okluzije malih krvnih sudova fragmentima aterosklerotičnih plakova sačinjenih od kristala holesterola, masnih kiselina i kalcijuma [1]. Može se pojaviti kao veoma dramatična komplikacija endovaskularne reparacije aneurizme abdominalne aorte (AAA), najčešće njenog infrarenalnog segmenta [2]. Zabeleženi su slučajevi pojave sindroma plavih prstiju i kao prve manifestacije prisustva AAA [3].

Feder i Auerbach [4] su 1961. godine prvi put opisali pojavu tamno prebojenih prstiju na stopalima, tzv. "Purple Toes" kod šest pacijenata, od kojih su trojica bili dijabetičari i pod oralnom antikoagulantnom terapijom (OAKT). Do razvoja karakteristične kliničke slike kod ovih bolesnika je došlo nakon 3-8 nedelja od početka primene OAKT.

Termin "Blue toe" sindrom uvodi Karmody [5] 1976. godine, kod pojave akutnog bola i cijanoze jednog ili više prstiju stopala. Ovaj fenomen nastaje usled sekun-

darne mikroembolizacije iz proksimalnih ateromatoznih plakova smeštenih u ilijačnim, femoralnim ili poplitealnim arterijama, kao i u aorti, a najčešće na mestu aneurizmatiskog proširenja. Obzirom da je abdominalna aorta, a naročito njen infrarenalni deo, najčešći izvor holesterolskih tromboembolusa [6, 7], stoga se sindrom često nazivao holesterol embolizacioni sindrom [2]. Oštećenje cirkulacije nastaje iznenada, nekada spontano, ali daleko češće kod pacijenata koji su u skorijem vremenskom periodu bili podvrgnuti vaskularnim operacijama ili kod pacijenata lečenih OAKT [2]. Manifestacije ovog sindroma nastaju usled višestrukih tromboembolizacija malih krvnih sudova izazvanih kristalima holesterola. Nakon višestruke opstrukcije cirkulacije mikroembolusima u malim krvnim sudovima, razvija se hipoksija. Usled nedostatka kiseonika dolazi do plave prebojenosti jednog ili više prstiju i intenzivnog bola. Loše vaskularizovano tkivo je dobra podloga za nastanak bakterijske infekcije, što dalje komplikuje sam tok bolesti. Ukoliko u kratkom vremenskom periodu ne dođe do revaskularizacije tkiva, dolazi do razvoja gangrene, te je amputacija zahvaćenog prsta neizbežna [2].

Dijagnoza se postavlja na osnovu eventualnih anamnestičkih podataka o korišćenju OAKT i/ili nekoj vaskularnoj proceduri u skorijoj prošlosti i karakteristične kliničke slike i fizikalnog nalaza plavog prsta/iju stopala, uprkos palpabilnim pedalnim pulsevima i urednom protoku verifikovanom Doppler pregledom krvnih sudova donjih ekstremiteta. Definitivnu dijagnozu je moguće postaviti samo biopsijom kože ili mišića, kao i dokazivanjem prisustva kristala holesterola u njima [6].

Terapija sindroma plavih prstiju može biti hirurška (angioplastika ili endoproteza) ili konzervativna u vidu simptomatske terapije (hidrataciona, analgetska terapija, statini, hemoreologici, acetilsalicilna kiselina, lumbalna simpatektomija) [6-8]. S obzirom na činjenicu da pacijenti sa sindromom plavih prstiju često imaju uznapredovalu aterosklerotsku bolest, od velikog je značaja obratiti posebnu pažnju na sekundarnu prevenciju, u smislu eliminacije faktora rizika za dalji razvoj ateroskleroze [7, 8].

HBOt predstavlja udisanje 100% kiseonika u pažljivo kontrolisanim uslovima povišenog pritiska [9]. Glavni efekti HBO terapije jesu povećana rastvorljivost kiseonika u plazmi, povećana doprema kiseonika tkivima, smanjenje edema vazokonstrikcijom bez smanjenja dovođenja kiseonika, stimulisanje formiranja mladih krvnih sudova (angiogeneza), unapređenje baktericidnih sposobnosti leukocita, poboljšanje efekta nekih antibiotika. Sprovodi se u jednomesnim ili višemesnim komorama za terapiju hiperbaričnim kiseonikom. Trajanje HBOt za kliničke potrebe je od 45 do 90 min., na pritiscima od 1,5 do 2,8 atmsfera, sa mogućnošću primene jednom ili više puta u toku dana [9, 10].

OPIS SLUČAJA

Bolesnica starosti 57 godina primljena je u Službu baromedicine Klinike za hirurgiju KBC Zemun zbog sindroma plavih prstiju, koji je nastao nakon operacije infrarenalne AAA. Sindrom plavih prstiju se počeo razvijati trećeg postoperativnog dana, a u Službu baromedicine Klinike za hirurgiju KBC Zemun je primljena dvanaestog postoperativnog dana. Anamnestički, leči

se od hipertenzije. Pri prijemu, bolesnica je bila dobrog opšteg stanja, uredne postoperativne rane sa izvađenim koncima. Obostrano na vrhovima svih prstiju oba stopala prisutne su ishemijske promene u vidu početne suve nekroze i lividiteta. Promene su najizraženije na palcu i petom prstu oba stopala i trećem prstu levog stopala. Pedalne pulzacije su obostrano prisutne, stopala topla. Pri prijemu, bolovi u prstima stopala su bili diskretno slabijeg intenziteta nego na početku razvoja sindroma.

Nakon što je ustanovljeno da nema kontraindikacija, bolesnica je tretirana HBOt jednom dnevno, 60 minuta, na 2,0 atmosfere, ukupno 10 tretmana, sa dobrim neposrednim podnošenjem. Uporedo sa HBOt, lokalne promene na stopalima su svakodnevno previjane, uz antibiotsku i OAKT. Nakon deset tretmana HBOt, bolesnica je otpuštena na kućno lečenje, pri čemu je obostrani lokalni nalaz na stopalima pokazivao znake poboljšanja.



Slika 5 – 6. Obostrano na stopalima znaci poboljšanja



Slika 1 – 4. Obostrano na vrhovima prstiju stopala prisutne ishemijske promene



Slika 7 – 8. Obostrano povlačenje ishemijskih promena na stopalima

Mesec dana kasnije, HBOt je nastavljena po istom protokolu u još 5 tretmana, sa dobrim neposrednim podnošenjem. Nakon ukupno 15 tretmana HBOt, došlo je do potpunog povlačenja ishemijskih promena na oba stopala.

DISKUSIJA

Najčešće zabeleženi slučajevi pojave sindroma plavih prstiju su udruženi sa AAA, pri čemu su retke i jedine manifestacije prisustva AAA. U toku operacije fragmenti aterosklerotičnih plakova budu krvnom strujom otplavljeni distalno u male krvne sudove prstiju stopala, usled čega se javlja ishemija. Ukoliko se komplikacija ne leči, može se razviti gangrena i infekcija, što može voditi amputaciji zahvaćenog dela stopala [1, 3].

Po registrovanju sindroma plavih prstiju, pristupa se pažljivom uzimanju anamnestičkih podataka, fizikalnom pregledu, a potom vizuelizacionim procedurama (Doppler pregled krvnih sudova, ultrazvuk abdomena i srca, CT ili MRI angiografija, odnosno klasična kontrastna angiografija), sa ciljem detekcije potencijalnog ishodišta embolusa. Istovremeno, sprovodi se diferencijalna dijagnostika okluzije distalne mikrocirkulacije (vazospazam, vaskulitis, hiperviskozni sindromi, stanja hiperkoagulabilnosti, kalcifikaksa, embolizacija, toksini, upotreba glikokortikoida, paraneoplastični sindrom) [11-13]. Iako savremen pristup tretmanu sindroma plavih prstiju uključuje suportivnu terapiju i sekundarnu prevenciju uperenu protiv potencijalnih ponavljanih epizoda embolizacije [14], otkrivanje i uklanjanje izvora embolusa je ključno [6, 15]. Endarterektomija sa ili bez angioplastike se smatra zlatnim standardom za lečenje ishemije donjih ekstremiteta [16]. Suportivna terapija se sprovodi u vidu rehidracije, primene analgetika, antibiotika, previjanja [7, 8]. Pojedini autori smatraju da su antitrombocitna, OAKT, kao i terapija heparinom neefikasna [17], a čak može favorizovati re-embolizaciju [18]. Savremen koncept lečenja uključuje tretman statinima [19], kao i vazodilatatornim prostaglandinima – PGI2 i PGE1 [6]. Međutim, u pojedinačnim slučajevima, gde primenjena terapija ne pomaže ili je nemoguće iz nekog razloga primeniti, pribegava se primeni pojedinih nekonvencionalnih modaliteta lečenja, poput lumbalne simpatektomije [14] ili u našem slučaju, pri-

menom HBOt, za koju u pretraženoj literaturi nismo našli da se koristila za tretman sindroma plavih prstiju.

Objasnenje za primenu HBOt treba tražiti u patogenezi sindroma plavih prstiju- mikroembolije fragmentima aterosklerotskog plaka uzrokuju ishemiju distalno [20, 21]. U toku HBOt moguće je dovesti dodatne količine kiseonika rastvorenog u plazmi do ciljnih tkiva, čak iako je krvni sud sužen teoretski toliko, da ne može proći ni eritrocit, ali može proći tečni kompartman krvi, koji je sada višestruko zasićen rastvorenim kiseonikom. U normobaričnim uslovima pO_2 iznosi 97,5 mmHg i daljim dovođenjem kiseonika se ne može povećati. Jasno je da se povećan dotok kiseonika tkivu može ostvariti samo u hiperbaričnim uslovima, kada glavni prenosioč kiseonika nije više hemoglobin u eritrocitu, nego plazma. Ishemično tkivo sada ne zavisi od eritrocita, koji u ishemičnom tkivu često zbog svoje veličine ne može dosegnuti ciljno tkivo. Uzgredno, usled povećane razlike gradijenta pritiska na početku i kraju kapilara, uzrokovane vazokonstrikcijom zbog višestruko povišenog parcijalnog pritiska kiseonika, dolazi do povlačenja edema iz intersticijuma lokalno, što dodatno smanjuje put koji kiseonik i hranjive materije treba da pređu do ciljnih tkiva. Ovim mehanizmima omogućeno je održavanje vitalnosti tkiva, dok ne dođe do reparacije tkiva i ponovnog uspostavljanja krvotoka. Pored toga, HBOt potpomaže proces stvaranja mladih krvnih sudova [9, 10].

U nama dostupnoj literaturi nismo naišli na podatak da je sindrom plavih prstiju lečen HBOt. Lečenje je kod naše bolesnice započeto relativno rano po razvoju ishemije, dok se još nisu razvile ireverzibilne promene, te je tako tretman HBOt doveo do potpune regresije ishemičnih promena na prstima oba stopala. Zbog povećanog parcijalnog pritiska kiseonika u hiperbaričnim uslovima, on je u velikoj količini rastvoren u plazmi, što omogućuje da tkivo koje je reverzibilno oštećeno ishemijom održi vitalnost dok se ne resorbuje nekrotično tkivo i obnovi mikrocirkulacija. Ishemično tkivo je podložnije razvoju infekcije. Obzirom da HBOt unapređuje sposobnost leukocita da ubiju bakterije, ona pomaže lokalnom ishemičnom tkivu da održi pod kontrolom potencijalnu infekciju, koja bi u ovim uslovima dovela do povećanja destrukcije tkiva i smanjila mogućnost restitucije reverzibilno izmenjenog tkiva [9, 10].

ZAKLJUČAK

Nakon srpovedenog dijagnostičkog algoritma za sindrom plavih prstiju i detekcije njegovog uzroka, pristupa se njegovom tretmanu, kako hirurškom (gde je to moguće), tako i etiološkom i simptomatskom. Poseban značaj je u sekundarnoj prevenciji i izbegavanju potencijalnih precipitirajućih faktora, koji favorizuju ponovnu pojavu sindroma plavih prstiju. U uslovima nemogućnosti postavljanja kauzalne dijagnoze sindroma plavih prstiju, kao i iscrpljenih terapijskih algoritama i prisustva faktora koji limitiraju prevashodno vasku-

laro hirurško lečenje (prisustvo komorbiditeta, godine života, loša komplijansa), otvaraju se mogućnosti za primenu drugih terapijskih modaliteta (npr. Lumbalna simpatektomija, primena HBOt). Prikazom ovog slučaja, pokazali smo korisne efekte HBOt, koja je potpomogla restoraciju ishemijskih promena na zahvaćenim delovima stopala.

S obzirom na teoretske osnove i mehanizme dejstva HBOt, kao i na pozitivan rezultat lečenja naše bolesnice, potrebno je nastaviti dalja istraživanja o mogućnosti lečenja sindroma plavih prstiju primenom HBOt.

Literatura

- Chinsakchai, K., et al., *Outcomes of abdominal aortic aneurysm with aortic neck thrombus after endovascular abdominal aortic aneurysm repair*. J Med Assoc Thai, 2014. **97**(5): p. 518-24.
- Quinones, A. and M. Saric, *The cholesterol emboli syndrome in atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(4): p. 315.
- Popov, P., et al., [*"Blue-toe" syndrome as a possible complication of the abdominal aortic aneurysm: a report of two cases*]. Srp Arh Celok Lek, 2014. **142**(3-4): p. 229-32.
- Feder, W. and R. Auerbach, *"Purple toes": an uncommon sequela of oral coumarin drug therapy*. Ann Intern Med, 1961. **55**: p. 911-7.
- Karmody, A.M., et al., *"Blue toe" syndrome. An indication for limb salvage surgery*. Arch Surg, 1976. **111**(11): p. 1263-8.
- Sawalhi, I.S. and H. Hamad, *Etiology of 'blue toe' syndrome: Emboli versus warfarin therapy. Report of a case.*. Journal of Taibah University Medical Sciences. , 2012. **7**(8): p. 41-4.
- Renshaw, A., et al., *Angioplasty with stenting is effective in treating blue toe syndrome*. Vasc Endovascular Surg, 2002. **36**(2): p. 155-9.
- Hirschmann, J.V. and G.J. Raugi, *Blue (or purple) toe syndrome*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(1): p. 1-20; quiz 21-2.
- Ratzenhofer-Komenda, B., J. Niinikoski, and M. Hamilton-Farell, *Physical and Pathophysiological Bases of Hyperbaric Oxygen Therapy*. , in *Handbook on Hyperbaric Medicine*, D. Mathieu, Editor. 2006, Springer, Dordrecht. p. 15-163.
- Jain, K.K., *Physical, Pysiological, and Biochemical Aspects of Hzperbaric Oxygenation.*, in *Textbook of Hyperbaric Medicine.*, K.K. Jain, Editor. 2004, Hogrefe & Huber Publishers: Gottingen. p. 9-19.
- Nijhof, I.S., et al., [*Blue toe syndrome; a sign of end-arterial occlusion*]. Ned Tijdschr Geneesk, 2007. **151**(23): p. 1261-7.
- Varis, J., et al., [*Blue toe syndrome—a rare but possible complication of anticoagulant therapy*]. Duodecim, 2011. **127**(11): p. 1154-7.
- Begon, E., et al., *Isolated blue toe syndrome as the initial sign of Wegener granulomatosis*. Am J Med, 2010. **123**(7): p. e7-8.
- Kim, M.-G., et al., *Blue toe syndrome treated with sympathectomy in a patient with acute renal failure caused by cholesterol embolization*. Kidney Research and Clinical Practice, 2013. **32**(4): p. 186-189.
- Kaufman JL, K.A., Leather RP, *Atheroembolism and micro-thrombotic syndromes (the blue toe syndrome and disseminated atheroembolism)*, in *Vascular surgery*, R. RB, Editor. 1989, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 565-74.
- Brewer, M.L., et al., *Blue toe syndrome: treatment with anticoagulants and delayed percutaneous transluminal angioplasty*. Radiology, 1988. **166**(1 Pt 1): p. 31-6.
- Rauh, G. and F.A. Spengel, *Blue toe syndrome after initiation of low-dose oral anticoagulation*. Eur J Med Res, 1998. **3**(6): p. 278-80.
- Moll, S. and J. Huffman, *Cholesterol emboli associated with warfarin treatment*. Am J Hematol, 2004. **77**(2): p. 194-5.
- Blanco-Colio, L.M., et al., *Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins*. Kidney Int, 2003. **63**(1): p. 12-23.
- Akle, C.A. and C.L. Joiner, *Purple toe syndrome*. J R Soc Med, 1981. **74**(3): p. 219.
- Owlia, M.B., et al., *Ischemic toes after venous thromboembolism: a difficult differential diagnosis with good response to combination therapy—a case report*. Case Rep Med, 2012. **2012**: p. 403685.