

# Síndrome antifosfolipídica e insuficiência supra-renal: um caso clínico

## *Antiphospholipid syndrome and adrenal insufficiency: a case-report*

Fernando Salvador, Joana Cunha, Elisabete Pinelo, Anabela Morais, Trigo Faria

### Resumo

A Síndrome Antifosfolipídica (SAF) é um distúrbio trombofílico diagnosticado isoladamente ou associado a doença sistémica.

Doente de 58 anos com antecedentes de SAF primária observado por astenia, vômitos e dor abdominal difusa. Encontrava-se obnubilado, hipotenso, taquicárdico e subfebril. Na avaliação analítica apresentava 76000/mm<sup>3</sup> plaquetas, aumento da gama-glutamil transpeptidase (168UI/L) e da fosfatase alcalina (197UI/L). Na ecografia abdominal foi identificada litíase vesicular. Apesar da antibioterapia e do suporte adrenérgico crescente apresentou evolução desfavorável. A hormona adrenocorticotrófica estava aumentada, o cortisol diminuído e a tomografia computadorizada abdominal evidenciava múltiplos nódulos hemáticos nas glândulas supra-renais. Diagnosticou-se insuficiência supra-renal associada a SAF pelo que iniciou corticoterapia com resposta clínica e laboratorial excelente. Após dois anos foram detectados anticorpos antinucleares e anti-dsDNA, permitindo o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico e SAF secundária.

Demonstra-se com este caso o atingimento supra-renal na SAF e a permanente imprevisibilidade das doenças autoimunes na sua forma de apresentação e evolução.

Palavras chave: Síndrome Antifosfolipídica, Insuficiência Supra-Renal, Lupus

### Abstract

*Antiphospholipid syndrome (APS) is a thrombophilia disorder that may be diagnosed alone or associated with a systemic disease.*

*A 58 years-old male patient diagnosed with primary APS, presented with asthenia, vomiting and diffuse abdominal pain. He was obtunded with hypotension, tachycardia and fever. The following values were found: Platelets 76000/mm<sup>3</sup>, gamma-glutamyl transpeptidase 168IU/L, alkaline phosphatase 197IU/L and gallstones were identified on abdominal ultrasound. Despite antibiotics and an increase adrenergic support the patient got worse. The adrenocorticotrophic hormone was increased, cortisol decreased and the abdominal CT scan showed multiple hematic nodules in the adrenal glands. Adrenal insufficiency associated with primary APS was diagnosed and corticosteroid begun with excellent response. Two years later antinuclear antibodies and anti-ds DNA were found and the diagnosis of systemic lupus erythematosus and secondary APS was reached.*

*This case-report highlights the involvement of adrenal glands by APS and the ongoing unpredictability of autoimmune diseases.*

*Key words: Antiphospholipid Syndrome, Adrenal Insufficiency, Lupus*

### INTRODUÇÃO

Em 1906 Wasserman utilizou pela primeira vez o termo anticorpo antifosfolipídico na investigação dos testes serológicos da Sífilis. Posteriormente, e já em 1957, foi descrito por Laurell e Nilsson a falsa positividade frequente destes testes nos doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES). A associação de um denominado anticoagulante lúpico com fenómenos trombóticos, abortos de repetição e trombocitopenia

começou então a ser descrita. Porém, só em 1983, após o desenvolvimento de testes para a detecção de anticorpos anticardiolipina, foi definido por Graham Hughes uma síndrome clínica complexa denominada Síndrome Anticardiolipina. O conceito foi evoluindo ao longo dos anos, adquirindo actualmente o nome de Síndrome Antifosfolipídica (SAF).<sup>1</sup>

A SAF é um distúrbio trombofílico definido pela presença de pelo menos um critério clínico (trombose vascular ou morbidade na gravidez) associado a um critério laboratorial (anticoagulante lúpico positivo, detecção de anticorpos anticardiolipina ou anti-β2 glicoproteína) presente em pelo menos duas determinações com intervalo mínimo de 12 semanas.<sup>2</sup> Pode ser diagnosticado em indivíduos com doença sistémica/autoimune assumindo a denominação de

Serviço de Medicina Interna, Unidade Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

Recebido para publicação a 29.09.11

Aceite para publicação a 14.01.12

secundária (classicamente associada ao LES) ou pode ser diagnosticada isoladamente assumindo a denominação de primária. Constituinte de uma doença de hipercoagulabilidade, o tratamento passa pela hipocoagulação e eventual suporte de órgão.

### CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, 58 anos de idade, raça caucasiana, natural e residente em Vila Real, empresário da indústria têxtil.

Em 2006, e na sequência de dois episódios de trombose venosa profunda (1992 e 2006) foi efectuado o diagnóstico de SAF primária, encontrando-se o doente, desde essa data, sob hipocoagulação oral crónica (INR alvo 2-3). Em 2007, iniciou poliartrite simétrica e episódica não específica iniciando apenas terapêutica sintomática.

Em Março de 2008 recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por letargia, astenia, adinamia, cefaleias, dor abdominal difusa, náuseas e vômitos alimentares com sete dias de evolução e de agravamento progressivo. Negava outros sintomas de relevo aquando da revisão de órgãos/sistemas.

Encontrava-se obnubilado, hipotenso (Pressão Arterial 80/58mmHg), taucárdico (Frequência Cardíaca 106bpm), taquípneico (Frequência Respiratória 32cpm) e subfebril (Temperatura axilar 37,6°C). Não apresentava alterações na auscultação cardiopulmonar e o abdómen encontrava-se difusamente doloroso mas sem sinais de irritação peritoneal. O restante exame físico era normal.

Apresentava insuficiência respiratória tipo I (paO<sub>2</sub> 61mmHg, SatO<sub>2</sub> 93%), acidose metabólica compensada (pH 7,32, paCO<sub>2</sub> 31mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 16mmol/L) e hiperlactacidemia (Lactatos 2,9mmol/L). Na restante avaliação analítica destacava-se anemia normocítica/normocrómica (hemoglobina 12,7g/dL), trombocitopenia (plaquetas 76000/mm<sup>3</sup>), aumento da ureia (95mg/dL) e da creatinina (2,1mg/dL), hiponatremia (sódio 129mmol/L), aumento da alanina transaminase (99 U/L) e dos marcadores de colestase hepática (fosfatase alcalina 197 UI/L, gama glutamil transpeptidase 168 UI/L). Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial activado encontravam-se aumentados (18,4 e 102,6 segundos respectivamente) e os d-dímeros ligeiramente acima do valor normal (380ng/mL). A imunoglobulina G (IgG) era de 1760mg/dL, o anticoagulante lúpico era

positivo, a IgG anti-cardiolipina era > 150GPL/mL (normal <16GPL/mL) e a IgG anti-β<sub>2</sub> glicoproteína era > 150UI/mL (normal <20UI/mL).

Na telerradiografia torácica não eram evidentes alterações e na ecografia hepato-bilio-pancreática era identificado um cálculo na vesícula biliar, sem dilatação das vias extra-hepáticas.

Após fluidoterapia vigorosa e antibioterapia empírica com ceftriaxone e metronidazol, foi proposto à Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente com o diagnóstico de Sepsis Severa de provável etiologia abdominal, com disfunção múltipla de órgãos: cardiovascular, renal, respiratória, hematológica e metabólica.

Apresentou uma evolução clínica e laboratorial desfavorável sob suporte adrenérgico em doses crescentes. No dia seguinte verificou-se no estudo hormonal realizado aumento acentuado da hormona adrenocorticotrófica 479pg/mL (normal 9-52pg/mL), diminuição do cortisol <1μg/dL (normal 5-23μg/dL), aumento da renina 51,0 pg/mL (normal 3-33pg/mL) e diminuição da aldosterona 30pg/mL (normal 40-310pg/mL). Na tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica foram evidentes supra-renais ligeiramente aumentadas, de textura heterogénea, com múltiplos nódulos hemáticos. (Fig. 1)

Iniciou hidrocortisona 100mg *ev qid* com excelente resposta clínica e laboratorial. Foi efectuado o desmame rápido de amina vasopressora e o doente foi transferido para a enfermaria ao 4º dia de internamento com o diagnóstico provável de insuficiência supra-renal aguda associada a SAF primária.

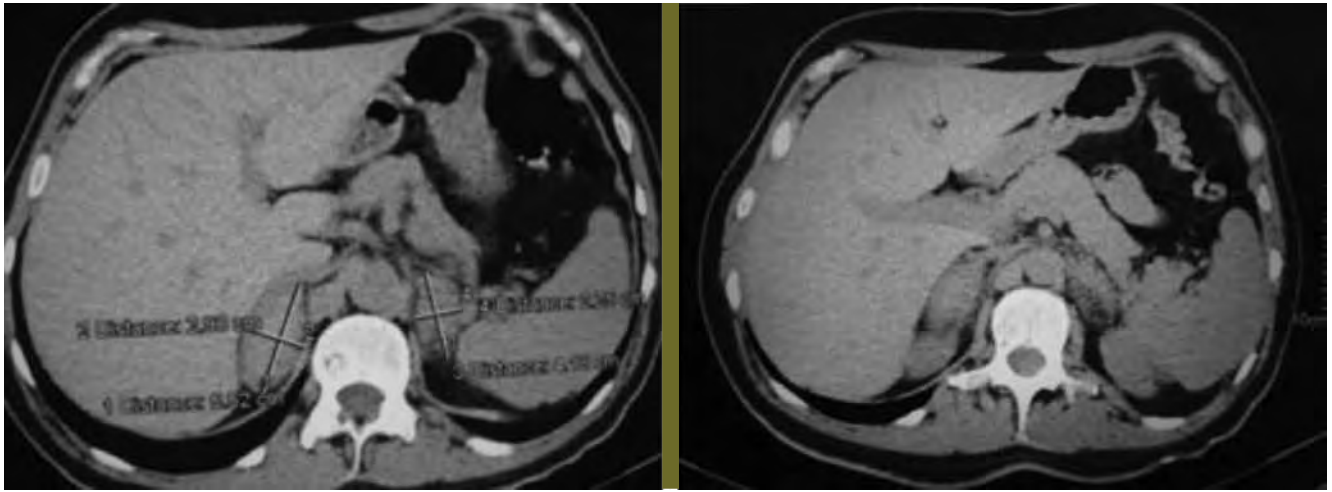
Realizou teste confirmatório com 250 μg endovenoso de tetracosactido (ACTH 1-24). O doseamento de cortisol aos 0, 30 e 60 minutos foi sempre <1μg/dL, sendo a prova considerada positiva para insuficiência supra-renal primária.

Os restantes doseamentos hormonais, estudo imunológico e os exames microbiológicos directos e culturais não evidenciaram alterações.

O doente teve alta ao 14º dia de internamento sob hipocoagulação oral (INR alvo 3-4), hidrocortisona oral 20+10mg e fludrocortisona 0,1mg *qd*.

Manteve seguimento na Consulta Externa de Medicina Interna entre Março de 2008 e Maio de 2010, encontrando-se clinicamente assintomático, sem alterações relevantes no exame físico e com imunologia sobreponível.

Em Maio de 2010, foi internado por descompen-



Tomografia Computorizada: "Supra-renais aumentadas, textura heterogênea com nódulos hemáticos"

FIG. 1

sação endocrinológica no contexto de Gastroenterite Aguda. Na avaliação analítica destacava-se pela primeira vez positividade dos anticorpos antinucleares por imunofluorescência indirecta (IFI) 1/320 (normal <1/80), padrão homogêneo e do anticorpo anti-dsDNA por fluoroimunoensaio 50,5 UI/mL (normal <15,0) confirmado por IFI 1/20 (normal <1/10). Diagnosticou-se Lupus Eritematoso Sistêmico e SAF secundária com base nos seguintes critérios: artrite, trombocitopenia, positividade dos anticorpos anti-dsDNA e positividade dos anticorpos antinucleares.

Iniciou terapêutica com hidroxicloroquina não tendo sido registadas intercorrências de relevo até à presente data.

## DISCUSSÃO

A pesquisa de factores trombofílicos na abordagem da Trombose Venosa carece ainda de recomendações de consenso. Porém, é universalmente aceite a pesquisa destes em doentes com Tromboses Venosas Profundas de repetição.<sup>3</sup> Num estudo espanhol, em 2132 doentes foram identificados 16,4% com patologias protrombóticas, sendo a SAF responsável por 4,08% dos casos.<sup>4</sup> No caso clínico descrito, assistiu-se à positividade em dois momentos distintos, com 12 semanas de intervalo, das IgG anti-cardiolipina e anti- $\beta$ 2 glicoproteína. Diagnosticou-se SAF primária (após exclusão de etiologia secundária) e optou-se pelo início de hipocoagulação oral *ad eternum* com varfarina (INR alvo 2-3).

A admissão do doente no SU caracterizou-se pela inespecificidade sintomática e objectiva e pela identificação de inúmeros factores de gravidade indicadores de falência multi-orgânica. A disfunção circulatória refractária ao volume (classificada posteriormente como choque distributivo) associado a uma alteração ecográfica conduziu ao diagnóstico mais provável e frequente de Sepsis Severa. Porém, a necessidade amnérgica crescente associada aos antecedentes pessoais do doente e às alterações pouco exuberantes de infecção/inflamação levantaram a hipótese diagnóstica de insuficiência supra-renal aguda em detrimento da primeira. Procedeu-se à avaliação de função, ao início de terapêutica substitutiva e à realização de um novo exame complementar de imagem caracterizador das glândulas em causa que confirmaram a suspeita.

A insuficiência supra-renal aguda (crise Addisoniana) é uma doença rara, potencialmente fatal e que exige tratamento adequado. A apresentação clínica resulta do défice de glicocorticóides e predominantemente de mineralocorticóides, sendo dominada pela hipotensão/choque. A astenia, a dor abdominal, as náuseas, os vômitos e a diarreia podem constituir outros sintomas de apresentação. A hiponatremia e hipercalemia são características.<sup>5</sup> A etiologia auto-imune (por destruição directa) é responsável por 80% dos casos, seguido pela tuberculose (15%) e por outras patologias menos comuns (5%), onde se encontra a SAF.<sup>6</sup> Paradoxalmente, a insuficiência supra-renal nos doentes com SAF constitui a manifestação en-

doocrinológica mais comum, sendo a identificação de enfartes venosos hemorrágicos característica.<sup>7</sup> Assim e após exclusão de outras causas, assumiu-se neste caso insuficiência supra-renal associada a manifestações trombóticas da SAF. Optou-se por intensificar a hipocoagulação oral (dado trombozes recorrentes) para INR 3-4.<sup>8</sup>

Por fim, a identificação de imunologia sugestiva de LES, permitindo o seu diagnóstico, particulariza também este caso na sua invulgaridade de apresentação e evolução, denotando a associação frequente destas patologias e a presença de um fundo auto-imune comum em diferenciação constante.

## CONCLUSÃO

A Síndrome Antifosfolipídica caracteriza-se pela ocorrência de trombozes arteriais ou venosas na presença de anticorpos antifosfolipídicos. O seu potencial trombofílico condiciona diferentes apresentações consoante o órgão atingido. No doente com antecedentes de SAF que se apresenta com astenia, dor abdominal e hipotensão a hipótese de insuficiência supra-renal deve ser ponderada.

A associação com o Lupus Eritematoso Sistémico deve ser persistentemente excluída, dada a imprevisibilidade das doenças auto-imunes. ■

## Bibliografia

1. Bijlsma J. Eular Compendium on Rheumatic Diseases. London: British Medical Journal Publishing Group. 2009:280-290.
2. Miyakis S, Lockshim M, Atsumi T *et al.* 2006 International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Throm Haemost* 2006; 4:295-306.
3. Bauer A, The thrombophilias: well defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135:367-373.
4. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost.* 1997; 77:444.
5. Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. The McGraw-Hill. 2008:2127-2148.
6. Pressoto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2005; 153:507-514.
7. Uthman I, Salti I, Khamashta M. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15:485-489.
8. Tuthill JI, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009; 33:92-98.