

# Síndrome antifosfolípida primária – estudo retrospectivo de 29 doentes de uma Unidade de Doenças Auto-imunes

## *Primary antiphospholipid syndrome – a retrospective study of 29 patients followed in an Autoimmune Disease Unit*

Cláudia Costa\*, Rui Castanheira\*\*, Fátima Coelho\*\*\*, Carlos Dias§

### Resumo

Os autores apresentam um estudo retrospectivo de 29 doentes com síndrome antifosfolípida primária, 22 do sexo feminino e sete do sexo masculino. Idade média da série foi de 34,4 anos (20-57 anos). A idade média na altura do diagnóstico foi de 30,7 (20-53 anos) anos. Os resultados analíticos mostraram anticorpos anticardiolipina positivos em 27 doentes (93%), anti-β2-glicoproteína 1 em 25 (86%) e anticoagulante lúpico em 22 (76%). As principais manifestações foram o enfarte agudo de miocárdio em dois doentes, tromboembolismo pulmonar noutros dois, um doente apresentou trombose mesentérica, numa doente verificou-se a existência de trombose do seio venoso, ocorreram 21 perdas fetais em 10 doentes (86% ocorreram durante o 2º e 3º trimestres) e 13 doentes desenvolveram trombose venosa profunda. Outras manifestações clínicas observadas foram a trombocitopenia em seis doentes, *livedo reticularis* em quatro, anemia em três, enxaqueca em três e um doente apresentou um evento isquémico transitório. Em quatro doentes ocorreram gravidezes com sucesso. Em três doentes foram documentadas trombozes recorrentes (dois doentes com trombose venosa profunda e um com tromboembolismo pulmonar) apesar da terapêutica anticoagulante. As manifestações iniciais mais frequentes da síndrome antifosfolípida foram a trombose venosa profunda (44,8%) e o aborto (34,5%). Durante o *follow-up* de 29 meses (3-29 meses, média de 14 meses) nenhum doente desenvolveu lúpus eritematoso sistémico (LES) ou outra doença auto-imune.

Palavras chave: síndrome antifosfolípida, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, auto-anticorpos.

### Abstract

The authors present a retrospective study of twenty-nine patients with primary antiphospholipid syndrome, 22 females and seven male patients. Mean cohort age was 34.4 years (20-57 years). Mean age of onset was 30.7 (20-53 years). The serological findings were anticardiolipin antibodies positive in 27 patients (93%), anti-β2-glycoprotein 1 antibodies in 25 (86%) and lupus anticoagulant in 22 (76%). The main manifestations included acute myocardial infarction in two patients, pulmonary thromboembolism in two, one patient with mesenteric thrombosis, one with venous sinus thrombosis, 10 had 21 foetal losses (86% occurred during the second and third trimester) and 13 had deep vein thrombosis. Other clinical manifestations were thrombocytopenia in six patients, *livedo reticularis* in four, anaemia in three, migraine in three and one with transient cerebral ischaemia. Four female patients had successful term pregnancies. Three patients had recurrent thrombosis (two with deep vein thrombosis and one pulmonary thromboembolism) despite anticoagulant treatment. The most frequent initial antiphospholipid syndrome manifestations were deep vein thrombosis (44.8%) and pregnancy loss (34.5%). During the 29 months follow-up (3-29 months, mean 14 months) no patients developed Systemic Lupus Erythematosus (SLE) or other autoimmune disease.

Key words: antiphospholipid syndrome, anticardiolipin, lupus anticoagulant, autoantibodies.

### Introdução

A síndrome antifosfolípida (SAF), descrita em 1983,<sup>1</sup> também conhecida como *Hughes Syndrome*, é uma doença auto-imune caracterizada pela ocorrência de trombozes arteriais e/ou venosas recorrentes e abortos de repetição (precoces ou tardios), associados à presença de anticorpos antifosfolípidos (AAF). Foi, mais tarde, proposto que a combinação de eventos

\*Interna Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Graduada de Medicina Interna

§Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Hospital de São João, Porto

Recebido para publicação a 04.07.07

Aceite para publicação a 10.12.07

trombóticos arteriais e venosos, muitas vezes acompanhados de trombocitopenia, na presença de AAF fosse denominada síndrome antifosfolípida, e que, quando ocorresse em doentes sem lúpus eritematoso sistémico (LES) ou outra doença do tecido conjuntivo, fosse denominada de síndrome antifosfolípida primária.<sup>2</sup> Analiticamente caracteriza-se pela presença de anticorpos anticardiolipina, anticorpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 e/ou anticoagulante lúpico.

Os autores apresentam uma revisão retrospectiva de 29 doentes com síndrome antifosfolípida primária. Os objectivos desta revisão, para além da divulgação e partilha de experiência com esta patologia, foram, principalmente, a caracterização das manifestações clínicas e a evolução que este grupo de doentes apresentou.

### Material e métodos

No estudo retrospectivo, foram incluídos 40 doentes com o diagnóstico de SAF que cumpriam os critérios de diagnóstico de SAF definitiva.<sup>3,4</sup> Os doentes foram seguidos durante 3 a 29 meses (média de 14 meses). Os critérios de diagnóstico de SAF foram revistos em 2006 e estão apresentados na tabela seguinte (*Quadro I*).

Todos estes doentes eram seguidos numa Consulta Externa de Medicina Interna /Doenças Auto-imunes do Hospital de São João, do Porto.

Os dados dos doentes incluídos no estudo, encontravam-se registados na base de dados informática da referida consulta. A revisão retrospectiva foi baseada nessa base de dados e na revisão dos processos clínicos dos doentes.

Os principais objectivos da presente revisão retrospectiva foram caracterizar as manifestações clínicas e a evolução dos nossos doentes com SAF primária.

Para evitar a inclusão de doentes com SAF secundária, foram usados os critérios de exclusão para o diagnóstico de SAF primária sugeridos por *Piette et al.*,<sup>5</sup> que incluem: rash malar ou discóide, úlceras orais ou faríngeas, artrite, pleurisia na ausência de tromboembolismo pulmonar, pericardite, proteinúria persistente > 0,5 g/24h relacionada com glomerulonefrite, linfopenia <1000/ml, anticorpos anti-DNAs positivos, anticorpos anti-ENA positivos e anticorpos antinucleares (ANA) >1/320.

Foi considerado diagnóstico de LES em todos os doentes com quatro ou mais critérios de diagnóstico do *American College of Rheumatology*.<sup>6</sup>

## QUADRO I

### Critérios de diagnóstico de SAF

#### Critérios clínicos (1 ou mais têm de estar presentes)

1 ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos afectando qualquer tecido ou órgão

1 ou mais mortes não explicadas de fetos morfologicamente normais com 10 semanas ou mais semanas de gestação

1 ou mais partos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais com 34 ou menos semanas de gestação

3 ou mais abortos consecutivos, espontâneos e não explicados com menos de 10 semanas de gestação

#### Critérios laboratoriais (1 ou mais têm de estar presentes)

Anticoagulante lúpico presente no plasma, presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas

Anticorpos anticardiolipina (IgG ou IgM) em níveis moderadamente elevados ou muito elevados (> 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99), presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA

Anticorpo anti- $\beta$ 2-glicoproteína 1 (IgG ou IgM) no soro ou plasma (em níveis > percentil 99), presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA

O diagnóstico só pode ser feito se estiverem presentes pelo menos 1 critério clínico e 1 laboratorial.

Destes 40 doentes com SAF, 11 apresentavam SAF secundária a LES e 29 doentes SAF primária. Foram analisados os processos clínicos e os registos da base de dados da Consulta dos doentes com síndrome antifosfolípida primária.

### Resultados

Dos 29 doentes incluídos neste estudo retrospectivo, e que cumpriam os critérios de diagnóstico actuais, 22 eram do sexo feminino e sete do sexo masculino, *ratio* de 3.14:1.

Os doentes foram seguidos por um período que variou entre 3 e 29 meses (média de 14 meses).

A idade média do *cohort* foi de 34,4 anos (20-57 anos). Idade média do início dos sintomas de SAF foi de 30,7 anos (20-53 anos).

Apenas cinco doentes apresentavam história familiar de patologias associadas a SAF incluindo tromboembolismos em três doentes, LES numa doente e SAF

primária noutra doente.

Os factores de risco trombótico mais importantes foram o tabagismo em 11 doentes (37,9%), a dislipidemia em oito doentes (66,7%), a hipertensão arterial (HTA) em três doentes (10,3%), o uso de anticoncepcional oral em duas doentes (6,9%) e a obesidade numa doente.

As principais manifestações iniciais de SAF foram a trombose venosa profunda em 13 doentes (44,8%), abortos de repetição em 10 doentes (34,5%), enfarte agudo do miocárdio (EAM) em dois doentes (6,9%) e tromboembolismo pulmonar (TEP) também em dois doentes.

Foi encontrada uma variedade de eventos trombóticos semelhante à da literatura. Em 13 doentes (44,8%) ocorreram episódios de trombose venosa profunda, dois destes (6,9%) doentes já se encontravam hipocoagulados por eventos trombóticos prévios e uma doente já apresentava diagnóstico de SAF primária anterior. O tromboembolismo pulmonar foi a forma de apresentação da doença em dois doentes (6,9%), um deles mantinha hipertensão pulmonar cerca de 23 meses após o TEP. Trombose da veia mesentérica esteve presente em um doente (3,4%) do sexo masculino. Doença arterial coronária com EAM surgiu em dois doentes (6,9%) e foi o episódio inicial da doença, o estudo pró-trombótico efectuado posteriormente demonstrou a existência de anticorpos antifosfolípidos que se mantiveram positivos. Numa doente (3,4%) a trombose dos seios venosos foi o episódio trombótico mais grave, embora esta doente já tivesse o diagnóstico de SAF primária.

Em 10 doentes (34,5%) a primeira manifestação da doença foi o abortamento de repetição, num total de 20 casos de aborto e um caso de nado morto (com atraso de crescimento intra-uterino). A maioria dos casos de aborto (86%) ocorreu no 2º ou 3º trimestres. Durante o *follow-up* verificaram-se sete perdas fetais. Em quatro doentes, com história de abortamentos de repetição, foram possíveis, sob terapêutica, gravidezes bem sucedidas com recém nascidos de termo e peso normal, durante o período a que se refere o estudo.

Outras manifestações clínicas que foram documentadas, nos doentes que já apresentavam o diagnóstico de SAF primária, foram *livedo reticularis* em quatro (13,7%), enxaqueca em três (10,3%) doentes e numa doente um episódio de acidente isquémico transitório.

O desenvolvimento de eventos trombóticos, apesar

de terapêutica anticoagulante, ocorreu em três doentes (dois TVP e um TEP), dos 19 doentes sob terapêutica hipocoagulante, o que corresponde a 15,8%.

Em relação aos resultados analíticos realizados foram encontrados em seis doentes (20,7%) outros estados de hipercoagulabilidade, quatro com deficiência de Proteína S e dois com deficiência de Proteína C.

Em quatro doentes (13,7%) documentou-se a existência de anticorpos antinucleares positivos, em títulos baixos (1/100). Nenhum doente apresentou anticorpos anti-DNAs, anti-ENA positivos ou aumento do título de ANA durante o *follow-up*. Os níveis de complemento, C3 e C4 eram baixos em dois e quatro doentes, respectivamente, e noutros dois doentes ambas as fracções estavam diminuídas. Trombocitopenia ocorreu em seis doentes (20,7%) e anemia em três (10,3%) (anemia hemolítica num doente).

O anticoagulante lúpico foi positivo em 22 doentes (76%), anticorpos anticardiolipina em 27 (93%) (18 IgG e IgM positivos, sete com IgG positivo e dois apenas com IgM positivo) e anti- $\beta$ 2-Glicoproteína 1 em 25 doentes (86%) (16 com IgG e IgM positivos, oito com IgM positivos e apenas um com IgG positivo).

A hipocoagulação oral foi o tratamento mais frequente, usado em 19 doentes (65,5%). Todas as mulheres grávidas que necessitaram de hipocoagulação receberam heparinas de baixo peso molecular. Antiagregante plaquetário foi usado em 15 doentes (51,7%), em 10 como terapêutica única. Outras medicações usadas foram anti-epilépticos numa doente (3,4%) (com história de epilepsia desde a infância), antidiabéticos em oito (66,7%) e anti-hipertensores em três doentes (10,3%).

Não foi descrita nenhuma complicação hemorrágica nos doentes hipocoagulados. Durante o *follow-up* não se verificou nenhum óbito.

## Discussão

Em 1983, Hughes descreveu pela primeira vez doentes com a associação de alterações clínicas com a presença de anticorpos antifosfolípidos. Estas manifestações clínicas incluem tendência para trombozes arteriais e venosas, *livedo reticularis*, abortos recorrentes e, ocasionalmente, trombocitopenia.<sup>7</sup> Actualmente o SAF é uma entidade clínica bem conhecida. Embora a maioria das primeiras descrições da síndrome fosse em doentes com LES, o conceito de SAF primária sem associação com outra doença auto-imune é

reconhecido. O consenso em Sapporo, Japão, em 1998, forneceu-nos critérios simplificados para a classificação do SAF.<sup>1</sup> Critérios de exclusão de SAF primária foram propostos por Piette *et al.*, e permitem distinguir estes casos dos associados a LES. Em 2006 foi realizada uma revisão dos critérios de diagnóstico de SAF, que estão descritos no *Quadro I*.<sup>4</sup>

Embora persistam muitas questões por responder, relacionadas com esta entidade clínica e laboratorial, principalmente relacionadas com o diagnóstico e tratamento, as investigações e os estudos mais recentes permitem abordá-las de uma forma mais sistematizada.<sup>8,9</sup>

Poucos estudos estão publicados com longos *follow-up* de doentes com SAF primária. Os factores de risco trombótico identificados estão de acordo com o descrito nos outros estudos retrospectivos publicados, excepto a existência de diabetes mellitus, que nenhum doente do nosso *cohort* apresentava. Neste estudo retrospectivo foi encontrada uma variedade de eventos trombóticos semelhante à descrita na literatura, assim como também as manifestações iniciais de SAF estão de acordo com o habitualmente encontrado.

A prevalência de manifestações neurológicas foi menor do que a encontrada habitualmente na literatura, 17,2%: três doentes com enxaqueca, uma doente com trombose dos seios venosos e uma doente com AIT. Nenhum doente desenvolveu acidente vascular cerebral ou outras manifestações neurológicas de SAF durante o *follow-up*. Nenhum doente teve o acidente vascular cerebral como manifestação inicial da SAF primária, como é frequente acontecer, de acordo com a literatura.

Os abortos são um problema de saúde comum que afecta 1 a 2% das mulheres saudáveis em idade reprodutiva; o SAF é uma causa potencialmente tratável. A relação entre SAF e abortos de repetição é amplamente conhecida<sup>10</sup> e está frequentemente associada a enfartes placentários e alterações trombóticas nos microvasos decíduais. Ocorre geralmente após as 10 semanas de gestação, em comparação com os abortos espontâneos, que ocorrem mais cedo.<sup>11,12</sup> Ocorreram em 10 doentes como manifestação inicial da doença, o que está de acordo com os estudos publicados, já que surgem como a segunda manifestação inicial mais frequente, logo a seguir à trombose venosa profunda.

Em seis doentes foi encontrada a coexistência de duas causas de hipercoagulabilidade. Associadas à presença de anticorpos antifosfolípidos podem

ocorrer alterações nos restantes mecanismos anticoagulantes naturais e que contribuem para os fenómenos trombóticos que surgem nesta síndrome. Uma destas alterações é a diminuição da proteína S livre (que estava presente em quatro doentes). A proteína S pode estar unida à proteína C4b plasmática ou aparecer na sua forma livre, que é a forma activa. Os mecanismos propostos para a sua diminuição sérica são o aumento da afinidade para a C4b, que estaria aumentada por esta fracção do complemento ser uma proteína de fase aguda, e a capacidade de ligação aos próprios anticorpos antifosfolípido. Nestes quatro casos esta diminuição poderia tratar-se de um défice transitório.

Também achados laboratoriais estão de acordo com o descrito na literatura, com excepção para a presença de anticorpos antinucleares, que são habitualmente mais frequentes.

É importante sublinhar que, durante o *follow-up*, nenhum doente desenvolveu LES ou outra doença auto-imune definida. Esta evolução parece não ser muito comum, de acordo com a literatura, ou talvez o período de evolução não seja muito longo. Assim sendo, a vigilância regular dos doentes com SAF primária é muito importante.

A SAF, primária ou secundária, é uma doença potencialmente devastadora. As decisões terapêuticas, em doentes com eventos trombóticos graves associados a SAF, devem ser baseadas na literatura publicada. É importante sublinhar que há ainda muitas questões sem resposta. A abordagem otimizada nos doentes com trombozes arteriais com anticorpos antifosfolípidos persistentemente positivos, com trombozes venosas recorrentes apesar da anticoagulação e a evolução, avaliação e orientação dos doentes com suspeita de SAF, são questões complicadas, que suscitam dúvidas e que necessitam de uma larga experiência que permita decisões sensatas e adequadas a cada doente. ■

## Bibliografia

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lúpus anticoagulant. *Brit Med J* 1983; 287: 1088-1089.
2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS). *Br J Rheumatol* 1987;26:19.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.

Arthritis Rheum 1999;42:1309-1311.

4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.

5. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome (letter). *J Rheumatol.* 1993;20:1802-1804.

6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield PJ, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.

7. Hughes GRV, Khamashta MA. The antiphospholipid syndrome. *J R Coll Physicians Lond* 2000; 28:301-304.

8. Bertolaccini ML, Hughes GR. Antiphospholipid antibody testing: which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:455-463.

9. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Jama* 2006;295:1050-1057.

10. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028-1039.

11. Khamashta MA, McKworth-Toung C. Antiphospholipid (Hughes') syndrome: a treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J* 1997;314:244.

12. Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:641-648.