

Síndrome antifosfolipídico

Antiphospholipid syndrome

Inês Vicente*, Carolina Fernandes**, Jorge Fortuna***, Arnaldo Sá***, Odete Ferreira****, Manuel Miraldo*****

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 25 anos, que foi internada no serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra por síndrome febril. A clínica e os exames complementares (ecocardiografia) permitiram fazer o diagnóstico de endocardite bacteriana.

A persistência da febre apesar do desaparecimento da vegetação, associada a história de trombose venosa profunda no passado e títulos muito elevados de anticorpos anticardiolipina (IgG > 100U GPL), motivaram a instituição de terapêutica corticóide (com sucesso) e permitiram fazer o diagnóstico de síndrome antifosfolipídico.

Palavras chave: síndrome antifosfolipídico, trombose venosa profunda, anticorpos anticardiolipina

Abstract

The authors present the case of a 25 year-old patient, admitted to the Internal Medicine ward of the Centro Hospitalar de Coimbra, for fever syndrome. The clinical picture and complementary investigations (echocardiography) allowed the diagnosis of Bacterial endocarditis to be made. The persistence of fever, after the disappearance of the endocardial vegetations, in association with a history of deep venous thrombosis and high titres for anti-cardiolipin antibodies (IgG > 100U GPL); lead to the institution of corticosteroid therapy, with a successful resolution of the clinical picture, and allowed us to reach the final diagnosis – antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, deep venous thrombosis, anti-cardiolipin antibodies

* Interna do Internato Complementar de Pneumologia

** Interna do Internato Complementar de Gastrenterologia

*** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

**** Chefe de Serviço de Medicina Interna

***** Director de Serviço

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 02.03.99

Introdução

O síndrome antifosfolipídico define-se como uma associação de doenças trombóticas arteriais ou venosas adquiridas, ou morte do feto, com um resultado positivo numa análise de anticorpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico e anticardiolipina)^{1,2}. A idade média de incidência situa-se entre os 35 e os 45 anos.

Este síndrome pode classificar-se em primário ou secundário se existir uma situação médica concomitante, como o lúpus eritematoso sistémico (LES) ou outra doença auto-imune³.

As manifestações clínicas mais importantes são: trombose venosa, trombose arterial, morte fetal e trombocitopenia. Também têm sido descritos outros quadros clínicos, como a coreia, o *livedo reticularis*, as úlceras da perna, as enxaquecas, a mielopatia e determinadas lesões valvulares^{4,5}.

O caso que a seguir descrevemos colocou-nos alguns problemas de diagnóstico, tendo o quadro sugerido inicialmente outra etiologia, que nos levou a tomar uma conduta que a evolução clínica e os exames complementares acabaram por alterar, levando-nos ao diagnóstico final.

Caso clínico

L. M. S. L., sexo feminino, 25 anos, raça branca, casada, doméstica, natural e residente em Cantanhede. Doente referenciada para o Centro Hospitalar de Coimbra pelo médico assistente, por quadro de síndrome febril arrastado e anemia. Foi internada no serviço de Medicina a 3 de Janeiro de 1997. Referia febre remitente com 4 meses de evolução, sem arrepios, sem predomínio vespertino, oscilando entre os 37,5 - 38° C, acompanhada de astenia e cansaço. Negava queixas articulares, respiratórias, digestivas, urinárias, assim como fotossensibilidade, aftas de repetição ou diminuição da pilosidade. Apetite e peso conservados.

Dos antecedentes pessoais patológicos destacavam-se: uma trombose venosa profunda do membro inferior direito, em Fevereiro de 1994, e um aborto espontâneo em Agosto de 1996. Não referia hábitos tabágicos, alcoólicos ou medicamentosos.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

A doente estava consciente e colaborante, orientada temporo-espacialmente com palidez cutâneo-mucosa. Fácies atípico. Pescoço sem turgescência jugular e exame da tiróide normal. Sem adenopatias palpáveis. Apresentava temperatura axilar de 37.5° C e uma tensão arterial de 120/50 mmHg. O I.M.C. era 24 kg/m². À auscultação cardíaca ouvia-se um sopro sistólico mitral II/VI, sem irradiação. Tinha uma auscultação pulmonar e exame do abdómen normais. Sem outras alterações.

O hemograma inicial mostrava uma anemia normocrômica normocítica, com um valor de hemoglobina de 10 g/dl. Sem leucocitose (5.220 G/L com 67% de neutrófilos). O esfregaço sanguíneo era normal. A velocidade de sedi-

mentação (VS) era de 93 mm na 1ª. hora e a proteína C reactiva era de 6.02. A bioquímica completa e urina II eram normais, assim como o electrocardiograma e a radiografia torácica.

Realizou também: hemoculturas, uroculturas, serologia para hepatites víricas e HIV, auto-anticorpos (SMA, ANCA, ANA, Anti-LKM, ADA sérico, doseamento de imunoglobulinas e complemento (C3, C4, CH100), Waaler-Rose, Widal, Wright e factor reumatóide, tendo sido todos normais, à excepção do CH100 que apresentava um valor ligeiramente baixo (40 UCH100/ml).

No dia 8 de Janeiro de 1997 realizou um ecocardiograma transtorácico e seguidamente transesofágico, que mostrou uma vegetação aderente ao folheto posterior da válvula mitral, com regurgitação mitral subvalvular.

Realizou também uma ecografia abdominopélvica que foi normal.

Perante a clínica e o achado ecocardiográfico, colocou-se a hipótese de *endocardite bacteriana subaguda*, tendo a doente iniciado terapêutica, com a associação de vancomicina, 500 mg ev. de 8/8h e netilmicina, 150 mg ev. de 12/12h, no dia 9 de Janeiro de 1997.

Durante o internamento a doente manteve temperaturas febris, apesar da terapêutica instituída. Ao 6º dia de antibioterapia iniciou picos febris de 40°C, tendo surgido uma erupção cutânea exantemática e pruriginosa, que foi atribuída à vancomicina. Tornou a repetir as hemoculturas e procedeu-se à substituição do esquema de antibiótico por penicilina G, 24 milhões/dia e gentamicina. A erupção cutânea desapareceu mas os picos febris mantiveram-se. Repetiu o ecocardiograma a 21 de Janeiro, que mantinha a imagem da vegetação. As hemoculturas tornaram a ser negativas. Analiticamente notou-se uma diminuição do valor da albumina sérica e uma pequena descida no valor da hemoglobina (8,5 g/dl). Foi decidido associar a teicoplanina ao esquema da penicilina e gentamicina, ainda no dia 21 de Janeiro.

O estado clínico da doente sofreu um agravamento, queixando-se de dores musculares generalizadas. Apresentava-se muito apática e a hemoglobina desceu para 7 g/dl, pelo que foi transfundida com 2U de glóbulos. A transfusão decorreu normalmente, sem reacções. Foi pedida uma ortopantomografia e a colaboração do estomatologista, cuja observação foi normal. A observação ginecológica não tinha alterações.

Ao 6º dia de teicoplanina surgiu elevação das transaminases da ordem dos 600 mg/dl, que foi interpretada como uma hepatite tóxica. Foi suspensa a teicoplanina e o paracetamol que a doente fazia em SOS desde o seu internamento. Repetiu o ecocardiograma, verificando-se um quase desaparecimento da vegetação, mas a doente mantinha picos febris de 39-40°C. Foi então pedida uma TAC toraco-abdominal, que revelou a existência de derrame pleural bilateral e esplenomegalia. Não se encontraram adenopatias

ou outras alterações.

Foram repetidos os doseamentos dos auto-anticorpos (ENA, ANA, Anti-DNA), bem como o teste de Coombs indirecto, que foram negativos. Mantinha VS alta (125 mm na 1ª. hora).

Após 4 semanas de terapêutica antibiótica a doente repetiu o ecocardiograma transtorácico, que documentou o desaparecimento completo da vegetação e a presença de um derrame pericárdico discreto, pelo que aquela se suspendeu. As provas hepáticas normalizaram, mantendo-se os tempos de coagulação sempre normais. No dia 4 de Fevereiro, devido à falta de resposta clínica e analítica, iniciou terapêutica com prednisolona, 50 mg de manhã e 30 mg à noite, por se ponderar um processo auto-imune. A partir dessa data a febre cedeu e a doente iniciou recuperação do estado geral, mantendo-se apirética, tendo sido a dose de corticóides progressivamente diminuída.

No dia 15 de Fevereiro soubemos o resultado do doseamento dos anticorpos antifosfolipídicos, sendo o anticoagulante lúpico negativo, o anticorpo anticardiolipina-IgM negativo e o anticorpo anticardiolipina-IgG positivo (maior que 100 GPL/ml)

A doente teve alta no dia 17 de Fevereiro, medicada com prednisolona (30 mg de manhã e 15 mg à noite), ranitidina (150 mg ao jantar), warfarina (5 mg/dia) e sulfato ferroso, sendo orientada para a Consulta Externa de Medicina/Reumatologia.

Diagnósticos de saída: *Síndrome Antifosfolipídico Primário*; endocardite subaguda bacteriana; polisserosite; anemia normocrómica normocítica; hepatite aguda medicamentosa.

A doente tem sido seguida regularmente na Consulta Externa, permanecendo sem períodos febris e encontra-se assintomática.

Após instituição da terapêutica acima descrita, os títulos de anticardiolipina IgG baixaram progressivamente até 22,7 U/l. Mantém anticorpos antinucleares negativos e não apresenta atingimento de qualquer órgão alvo (estudos analíticos e ecocardiografia normais), estando actualmente medicada com 15 mg/dia de prednisolona, continuando a ser observada na Consulta de Medicina/Reumatologia.

Discussão

Esta doente teve uma apresentação clínica caracterizada por síndrome febril, sem sintomas localizadores relevantes, que veio a ser esclarecida pela ecografia transtorácica. Apesar de ter hemoculturas negativas, houve desaparecimento da vegetação com antibioterapia, o que vem favorecer uma etiologia bacteriana, como causa dessa vegetação. Um valor elevado de PCR vem reforçar esta ideia.

No entanto, houve manutenção de febre sem arrepios, que desapareceu com corticóides, o que corrobora outra etiologia para a febre: colagenose.

Apesar de se enquadrar num síndrome antifosfolipídico

primário, pois nessa altura não apresentava critérios clínicos ou laboratoriais de lúpus³ (tinha ANA negativo), não podemos deixar de reflectir nalgumas particularidades: 1. o aparecimento de endocardite. 2. o desaparecimento da febre com corticóides; 3. as características da febre (remitente, 37.5-38°C, sem arrepios)

Estas três características deverão deixar-nos alerta para o aparecimento de possível lúpus, no futuro.

Apesar de não haver eficácia comprovada dos corticóides na SAF primária, sabemos que existe uma relação positiva entre o título de anticorpos antifosfolipídicos e os fenómenos trombóticos, pelo que pensamos ser lícito o uso de corticóides, pois, além de terem baixado significativamente os títulos de anticorpo anticardiolipina IgG, melhoraram a doente^{6,7,8}. A anticoagulação deve manter INR entre 3 e 4⁸.

Bibliografia

1. Asherson RA, e Moura JJ. Os anticorpos anticardiolipina nas doenças autoimunes. *Acta Reumatológica Portuguesa* 1987; XII (4): 227-244.
2. Brandt JT, Triplett DA Alving B. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74(4): 1185-1190.
3. Boey ML, Colaço CB, Gharavi AE. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulants. *British Medical Journal* 1983; 287: 1021-1023
4. Branch W, Kochenour NK, Rote NS, Dostal DA Scott JR, Clinical and laboratory features of the patients with lupus anticoagulant and recurrent pregnancy loss. Em "2nd World Symposium on Anti-Phospholipid Antibodies" Londres 1986.
5. Harris EN. Diagnosis and management of antiphospholip syndrome. *Hosp Pract* 1994; 29(4): 65-76.
6. Harris EN, Chan JKH Asherson RA. Trombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Int Med* 1986; 146: 2153.
7. Infant Rivard C, David M, Alving B et al. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss: a case control study. *N Engl J Med* 1991; 325(15): 1063-1066.
8. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The managements of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(15) : 993-997.