

Intervilite Crónica com Predomínio de Histiócitos: Uma Causa Rara de Eventos Obstétricos Placentários Associado a Elevação Isolada de Fosfatase Alcalina?

Chronic Histiocytic Intervillositis: A Rare Cause of Placenta Mediated Obstetrical Events Associated with Isolated Alkaline Phosphatase Elevation?

Melanie Ferreira¹, Ana Glória Fonseca¹, Vitória Cunha¹, Maria Manuela Almeida², Antónia Santos², Raquel Ilgenfritz³

Resumo

Relatamos o caso de uma grávida de 31 anos, na sua terceira gestação, com antecedentes de morbilidade obstétrica grave, referenciada para estudo de patologia protrombótica. No estudo efetuado, não foi detetada trombofilia, contudo salienta-se elevação isolada da fosfatase alcalina (10 vezes superior ao valor máximo de referência). A elevação da fosfatase alcalina durante a gravidez, até duas vezes o valor máximo de referência, é considerada normal no último trimestre. A elevação acima desse valor implica o diagnóstico diferencial com patologia hepatobiliar, óssea e renal. Foi efetuada terapêutica antitrombótica profilática *off-label* durante a totalidade da gravidez, que decorreu favoravelmente, com nascimento de nado-vivo saudável. A avaliação anátomo-patológica da placenta nesta gravidez revelou a presença de intervilite crónica com predomínio de histiócitos, uma entidade rara não completamente esclarecida ligada a fenómenos autoimunes da placenta, na qual a fosfatase alcalina é apontada como possível marcador.

Palavras-chave: Complicações na Gravidez; Doenças Placentárias; Fosfatase Alcalina; Histiócitos; Vilosidades Coriônicas.

Introdução

O aumento da fosfatase alcalina (FA), produzida no osso, fígado, intestino, rim e placenta, até duas vezes o valor máximo de referência, é normal no último trimestre da gravidez.¹ Ultrapassado esse valor, o diagnóstico diferencial passa pela exclusão de patologia médica nomeadamente hepatobiliar, óssea

Abstract

The authors report a case of a 31-year-old woman, pregnant for the third time, with a medical history of severe placental mediated obstetrical complications, referred for exclusion of a pro-thrombotic state. Thrombophilia testing was negative, however isolated alkaline phosphates elevation (10 times superior to the upper reference limit) was detected. Alkaline phosphatase elevation that does not surpass twice the upper reference limit during the third trimester of pregnancy is considered normal. Elevation beyond those levels requires differential diagnosis with liver, bone and renal disease. Off-label anti-thrombotic therapy was offered during the entire pregnancy, which carried on. The patient gave birth to a healthy baby. Evaluation of the placenta revealed chronic histiocytic intervillositis, a rare pathology yet to be fully understood, linked to autoimmune placental phenomena and elevated alkaline phosphatase.

Keywords: Alkaline Phosphatase; Chorionic Villi; Histiocytes; Placenta Diseases; Pregnancy Complications.

e renal (Tabela 1). Na ausência de patologia médica o mecanismo e significado clínico dessa elevação ainda não foram totalmente esclarecidos. Alguns autores apontam-na como possível indicador de parto pré-termo,²⁻⁴ sendo recentemente apontada como marcador da intervilite crónica com predomínio de histiócitos (ICPH),^{5,6} também conhecida por intervilite de etiologia não determinada: caracterizada por infiltração dos espaços intervilosos por células mononucleares maternas, depósitos de fibrina e erosões do trofoblasto. O diagnóstico tende a ser tardio, por avaliação anatomopatológica da placenta, na sequência de gravidez complicada por morbilidade obstétrica placentária grave, como a restrição de crescimento fetal (RCF), o parto pré-termo e a perda fetal tardia.

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Serviço de Obstetrícia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

³Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<http://revista.spmi.pt> – DOI: 10.24950/rspmi/CC25/16/2017

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma grávida de 31 anos, na sua terceira gravidez, saudável, não fumadora, com duas gestações anteriores complicadas por morbidade obstétrica placentária. A primeira com morte fetal *in utero* às 27 semanas, na sequência de RCF grave e precoce (diagnosticada às 21 semanas), sendo que a histologia placentária apresentava extensas áreas de enfarte, deposição de fibrina intervilositária e insuficiência vascular da placenta. A autopsia fetal demonstrou atraso do desenvolvimento global do feto e sinais de hipoxia/anóxia fetal multiorgânica. A segunda gravidez foi complicada por parto pré-termo iatrogénico (cordocentese eletiva, às 28 semanas) por RCF grave, com nascimento de nado-vivo, com imunodeficiência combinada severa, acabando por falecer com 1 ano de idade. Na terceira gravidez, face aos antecedentes obstétricos, a doente foi acompanhada desde o início em consulta de Medicina Materna e Fetal e de Medicina Interna - Trombose e Hemostase. O estudo de trombofilias hereditárias e adquiridas revelou doseamentos de proteína C, S, antitrombina, homocisteína e fibrinogénio dentro dos valores de referência, pesquisa da mutação para o fator V de Leiden e mutação G20210A do gene da protrombina negativas, tal como a pesquisa do anticorpo anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina IgM e IgG e anticorpo anti- β 2-glicoproteína. Foi ainda excluída doença autoimune (DAI) subjacente - anticorpos antinucleares, painel de antígenos nucleares extraíveis e anticorpo antineutrófilo citoplasmático negativos. Mesmo na ausência de trombofilia, dada a presença de morbidade obstétrica placentária nas gravidezes anteriores foi decidido instituir profilaxia antitrombótica *off-label* desde o primeiro trimestre com heparina de baixo peso molecular em dose profilática 4000 UI/dia, nomeadamente enoxaparina sódica 40 mg/dia subcutânea e ácido acetilsalicílico 100 mg/dia. A avaliação analítica de rotina, efetuada no primeiro trimestre de gravidez, nomeadamente hemograma, função renal, glicemia, ionograma, enzimologia hepática, marcadores de colestase e FA, encontrava-se dentro do limite da normalidade (Fig. 1), a par com os restantes parâmetros. Clinicamente assintomática e sem alterações valorizáveis ao exame objetivo.

A gravidez decorreu sem evidência de RCF, embora com ameaça de parto pré-termo às 30 semanas. A avaliação analítica de rotina no segundo e terceiros trimestres manteve-se dentro da normalidade, à exceção da elevação isolada da FA, de 10 vezes superior ao limite máximo de referência (Fig. 1) na avaliação do terceiro trimestre, às 32 semanas. As provas hepáticas e a ecografia abdominal não apresentavam alterações compatíveis com patologia hepatobiliar. O doseamento das isoenzimas da fosfatase alcalina mostrou predomínio placentário (57%). A pesquisa de anticorpo antimitocondrial foi negativa. O quadro laboratorial evoluiu com uma elevação isolada da fosfatase alcalina gradual e

persistente (valor máximo às 36 semanas de 3473 U/L conforme representado na Fig. 1), sem evidência de intercorrência infecciosa, nem síndrome de HELLP, resultando em rotura prematura de membranas às 36 semanas, indução de trabalho de parto e parto eutócico (sexo masculino, 2500 g, Apgar 9/10). A histologia da placenta foi compatível com ICPH: presença de microcalcificações, áreas de intervillite crónica com predomínio de histiócitos (marcados pelo CD68) e trombose focal das artérias deciduais (Fig. 2). Após o parto verificou-se normalização da FA. Até à data não se documentaram eventos trombóticos venosos, arteriais ou outra sintomatologia de patologia subjacente.

Discussão

A avaliação dos casos de morbidade obstétrica placentária (aborto espontâneo de repetição, perda fetal tardia, pré-eclampsia, descolamento de placenta normalmente inserida, parto pré-termo e RCF) é delicada e requer frequentemente uma abordagem multidisciplinar, sobretudo para excluir patologia médica subjacente. A elevação da FA durante

Tabela 1: Diagnóstico diferencial de elevação de fosfatase alcalina na gravidez

Doença Óssea	Osteomalacia
	Metastização óssea
Doença Hepática	Hepatite
	Colestase (colestase intratepática da grávida)
	Cirrose
	Cirrose biliar primária
Doença Renal	Esteatose hepática da grávida
	Insuficiência renal
	Diabetes <i>mellitus</i>
Doença Endócrina	Hipertiroidismo
	Doença Cushing
	Carcinoma hepatocelular
Neoplasia	Carcinoma ovário
	Carcinoma pâncreas
	Síndrome HELLP
Outros	Pré-eclampsia

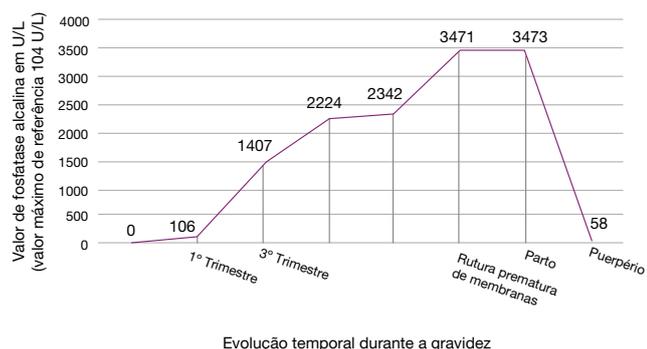


Figura 1: Evolução de fosfatase alcalina durante a gravidez e respetivos eventos.

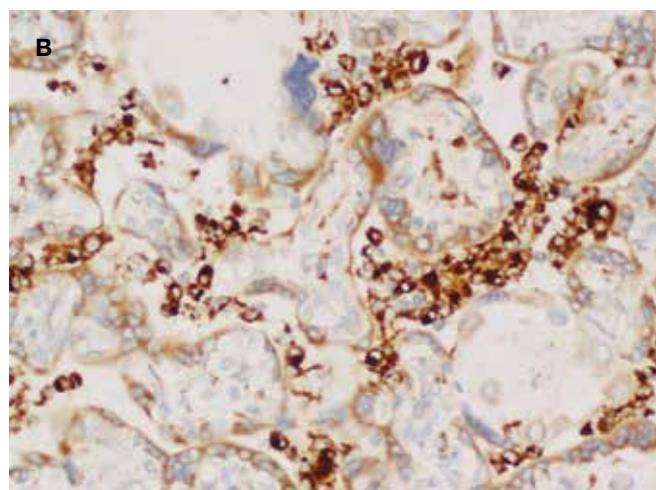
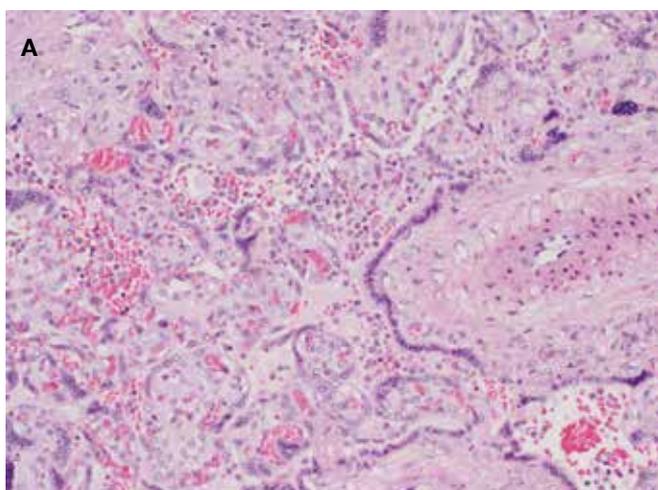


Figura 2: Avaliação anatomopatológica de placenta: placenta de 3º trimestre gestacional apresentando microcalcificações, deposição de fibrina intervilitária e extensas áreas de intervilita crónica com predominio de histiócitos. Na Fig. 2 observamos vários macrófagos, intervilitários, marcados pelo CD 68, configurando uma cor acastanhada.

a gravidez é um fenómeno fisiológico, considerado normal sobretudo durante o terceiro trimestre; contudo, quando superior ao esperado o diagnóstico diferencial é fundamental. Para além da exclusão das patologias que mais frequentemente cursam com elevação da FA (Tabela 1), quando acompanhada de história de morbilidade obstétrica, a ICPH é uma entidade de exclusão importante. A ICPH é uma patologia placentária rara, associada a fenómenos placentários com elevada morbilidade obstétrica, nomeadamente aborto espontâneo e RCF.⁵⁻⁸ Caracteriza-se pela infiltração dos espaços intervilosos por células mononucleares maternas (histiócitos e linfócitos) causando erosões trofoblásticas, e pela deposição de fibrina, levando a alterações vasculares como trombose e/ou enfarte das vilosidades.^{9,10} A elevação de FA tem sido apontada como marcador precoce da presença de lesões trofoblásticas.^{5,6,11} Enquanto o seu doseamento durante o seguimento da gravidez de baixo risco não está recomendado, poderá ter um papel no seguimento de gestações de elevado risco ou em grávidas com história de morbilidade obstétrica placentária.

A incidência exata de ICPH é desconhecida, havendo

referência a 6/10 000 placentas analisadas no segundo e terceiro trimestres.⁸ Numa revisão de 69 casos de abortos espontâneos e partos pré-termo onde foi identificado ICPH, 55,6% dos casos cursaram com elevação de fosfatase alcalina (> 600 U/L).⁵ Igualmente preocupante é a associação reportada de recorrência em gravidezes futuras.^{8,11}

Mais recentemente, a descrição da presença de células mononucleares maternas nos espaços intervilosos tem levantado a hipótese de um mecanismo autoimune subjacente.^{8,5} Esta hipótese tem sido suportada pelo diagnóstico de doenças auto-imunes (DAI) nestas doentes, tendo sido descrito em várias séries uma incidência que varia entre os 6% e os 60%.^{5,11,12}

O tratamento, importante sobretudo em futuras gravidezes, é baseado em pequenas casuísticas, casos clínicos e experiências de alguns centros. O uso de terapêutica antitrombótica como profilaxia de complicações obstétricas placentárias durante a gravidez tem sido apontado como benéfico num subgrupo de gravidezes com descrição de fenómenos trombóticos placentários em gravidezes anteriores.¹³ De facto foram descritos casos de gravidezes bem-sucedidas após diagnóstico de ICPH em gravidezes prévias, sendo que o tratamento foi bastante heterogéneo, assente sobretudo na terapêutica antitrombótica (anticoagulante e antiagregante), corticoterapia e hidroxicloroquina.^{6,11,14} Adicionalmente, a descrição de DAIs associadas a ICPH fortalece a hipótese do benefício da terapêutica imunomoduladora e imunossupressora (nomeadamente hidroxicloroquina e corticoterapia) nestas doentes.¹²

Conclusão

Este caso salienta o diagnóstico diferencial entre patologia obstétrica e patologia médica, apresenta uma entidade rara ainda não completamente esclarecida ligada a fenómenos

autoimunes da placenta e ilustra a tese da associação de elevação isolada da fosfatase alcalina com a ICPH, condicionando morbidade e mortalidade obstétrica. Embora de utilização ainda controversa, a profilaxia antitrombótica pode ter tido um efeito protetor no caso descrito. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais

Correspondência: Melanie Ferreira - melferreira.mf@gmail.com
Serviço de Medicina Interna, Hospital Garcia de Orta, Almada,
Portugal
Av. Torrado da Silva - 2805-267 Almada, Portugal

Recebido: 20/02/2017

Aceite: 15/03/2017

REFERÊNCIAS

1. Vongthavaravat V, Nurnberg MM, Balodimos N, Blanchette H, Koff RS. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase level in an uncomplicated pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183:505-6.
2. Boronkai A, Than NG, Magenheim R, Belyei S, Szigeti A, Deres P, et al. Extremely high maternal alkaline phosphatase serum concentration with syncytiotrophoblastic origin. *J Clin Pathol*. 2005;58:72-6.
3. Ferianec V, Linhartova L. Extreme elevation of placental alkaline phosphatase as a marker of preterm delivery, placental insufficiency and low birth weight. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32:154-7.
4. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:918-49.
5. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: Clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta*. 2011;32:140-5.
6. Parant O, Capdet J, Kessler S, Aziza J, Berrebi A. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): Relation between placental lesions and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143:9-13.
7. Reus AD, Besouw NM, Molenaar NM, Steegers E, Visser W, Kuiper RP, et al. An immunological basis for chronic histiocytic intervillitis in recurrent fetal loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70:230-7.
8. Boyd TK, Redline RW. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. *Hum Pathol*. 2000;31:1389-96.
9. Jacques SM, Qureshi F. Chronic intervillitis of the placenta. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:1032-5.
10. Doss BJ, Greene MF, Hill J, Heffner LJ, Bieber FR, Genest DR. Massive chronic intervillitis associated with recurrent abortions. *Hum Pathol*. 1995;26: 1245-51.
11. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseur A, Botta A, Chudzinski A, Theulin A, et al. Chronic histiocytic intervillitis: Outcome associated disease and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity*. 2015;48:40-5.
12. Revaux A, Mekinian A, Micaise P, Bucourt M, Cornelis F, Lachassinne E, et al. Antiphospholipid syndrome and other autoimmune diseases associated with chronic intervillitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1229-36.
13. Rodger M. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? *Thrombosis Res*. 2013;131:S25-S27.
14. Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller JY. Combining corticosteroid and aspirin for the prevention of recurrent villitis or intervillitis of unknown etiology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35:396-404.
15. Contro E, deSouza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: A systematic review. *Placenta*. 2010;31:1106-10.