

# Síndrome do anticorpo antifosfolípide: relato de caso e revisão da literatura

## *Antiphospholipid antibody syndrome: case report and review of the literature*

Natália Arruda Aliani<sup>1</sup>; Mariana Lages Wardil<sup>1</sup>; Henrique Barra Bisinotto<sup>1</sup>; Philippe Melgaço Mendes<sup>1</sup>; Lucas Ligeiro Barroso Santos<sup>1</sup>; Thiago José Albuquerque Santana<sup>1</sup>; Vinícius Pereira Dourado<sup>1</sup>; Tales Michel dos Santos<sup>1</sup>; Henrique Neves da Silva Bittencourt<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) é doença autoimune de manifestações clínicas abrangentes e exuberantes, frequentemente associadas ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). Associa-se com a presença de anticorpos antifosfolípides e acomete mais as mulheres. Seu diagnóstico é definido pela presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial. Este consiste na detecção dos anticorpos antifosfolípides (APL), que são o anticoagulante lúpico (AL), o anticorpo anticardiolipina (ACL) e anticorpos dirigidos a várias proteínas, principalmente beta 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI). Esses anticorpos são fatores de risco independentes para trombose e complicações gestacionais. A doença pode ocorrer em sua forma primária ou pode associar-se com outras condições clínicas, especialmente a autoimune, neoplásica ou infecciosa. Outra forma possível é a catastrófica, na qual se observa oclusão vascular aguda em múltiplos órgãos e sistemas, como púrpura trombótica trombocitopênica. O paciente com SAF deve ser tratado quando apresentar as repercussões clínicas da doença.

**Palavras-chave:** Anticorpos Antifosfolípidos; Síndrome Antifosfolípídica; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Doenças Autoimunes.

### ABSTRACT

*The Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) is an autoimmune disease with clinical manifestations ranging varying levels of activity, and it is often associated with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). APS is associated with the presence of antiphospholipid antibodies (APL) and is more common amongst women. The diagnosis requires both one clinical criterion and one laboratorial confirmation. These are the detection of antiphospholipid antibodies (APL), which are the lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (ACL), and antibodies against various proteins, especially beta 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI). These antibodies are independent risk factors for thrombosis and pregnancy complications. The disease can occur in its primary form or in association with other medical conditions, particularly with other autoimmune, neoplastic or infectious disease. Another possible form is the catastrophic form of the disease in which patients develop a clinical condition characterized by acute vascular occlusion in multiple organs and systems, such as thrombotic thrombocytopenic purpura. Patients with APS diagnosis must be treated when presenting clinical manifestations of the disease.*

**Key words:** Antibodies, Antiphospholipid; Antiphospholipid Syndrome; Lupus Erythematosus, Systemic; Autoimmune Diseases.

<sup>1</sup> Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG);

*Instituição:*  
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

*Endereço para correspondência:*  
R. Rio Grande do Sul, nº 1118, aptº 1001.  
B. Santo Agostinho  
Belo Horizonte, MG.  
CEP: 30170-111

## INTRODUÇÃO

A síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) associa-se com doença autoimune com manifestações clínicas abrangentes e exuberantes e é associada frequentemente ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). Seu diagnóstico é possível por critérios clínicos bem estabelecidos, entretanto, é realizado com dificuldade por ser recentemente descrito. Sua sintomatologia é tratada como ocorre com muitas patologias autoimunes, o que abrange episódios de trombose, abortos recorrentes associados ou não à trombocitopenia e outras manifestações relacionadas ao tromboembolismo, que pode acometer múltiplos órgãos e sistemas. Este trabalho relata um caso provável de SAF, com possível associação com LES.

## RELATO DO CASO

K.L.S., sexo feminino, 34 anos de idade, desenvolveu, há cinco meses, artralgia referida às interfalanges proximais das mãos, punhos, joelhos e tornozelos. O diagnóstico suspeito na época foi de lúpus eritematoso sistêmico. Há um mês notou a presença de febre diária, diarreia mucosa e níveis elevados da pressão arterial sistêmica. Passou a usar Enalapril. Apresentou abortamento espontâneo quando estava na décima primeira semana de gestação.

Há cinco anos, apresentou um episódio de trombose venosa profunda e, desde então, mais outros dois localizados em membro inferior esquerdo. Passou a usar rotineiramente warfarina 8,5 mg/dia. Nesse período, houve o surgimento de anasarca, aumento da pressão arterial sistêmica, urina espumosa e púrpuras em membros inferiores que melhoraram espontaneamente. A paciente negou erupção malar, fotossensibilidade, xerostomia, xeroftalmia, alterações cardiovasculares e pulmonares, hepatite e história familiar de reumatismo.

Foi admitida no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da UFMG devido a exacerbação dessas queixas. Apresentava no momento da admissão edema em membros inferiores (+/4+), dor moderada à movimentação de cotovelos e tornozelos, ausência de dor à movimentação passiva dos joelhos e hipoestesia em região lateral do pé esquerdo. Há 15 dias havia sido submetida a propedêutica laboratorial, que revelou: urina rotina com proteína 3+, hemácias 3+, cilindros granulosos 3/campo e hialinos 2/campo; microalbuminúria de 2355,52 mg/24 horas; depuração

de creatinina de 86 mL/min; creatinina sérica de 0,9 mg/dL, ureia sérica de 21,0 mg/dL; hemograma com hemoglobina (Hb) de 10,3 g/dL, hematócrito (Ht) de 30,4%, volume corpuscular médio (VCM) de 89,1 µm e hemoglobina corpuscular média (HCM) de 30,2 picograma/cel; velocidade de hemossedimentação (VHS) de 93 mm/h, proteína C reativa (PCR) de 48 mcg/mL; fosfatase alcalina (FA) de 42 U/L, creatinofosfoquinase (CPK) de 48,5 U/L; colesterol LDH de 631,0; anticorpo anti-DNA positivo (1/640), fator antinuclear (FAN) negativo, fator reumatoide (FR) de 25 UI/mL, anti-SM negativo, anti-Ro negativo, anti-La negativo, anti-RNP negativo, anticorpo anticardiolipina (ALC) com IgG negativo e IgM de 16,3 MPL, complemento hemolítico total (CHSO) indetectável, AL TUURD e fosfolípidos negativos. As dosagens de íons não estavam alteradas.

As alterações clínicas e laboratoriais sugeriam principalmente doença poliarticular, artrítica, crônica, com repercussões sistêmicas caracterizadas por trombofilia, anasarca, urina espumosa e hipertensão arterial sistêmica, que convergiam para a probabilidade de autoinflamação e autoimunidade. A presença de artrite, nefrite-nefrose e anticorpo anti-DNA positivo tornava a hipótese de lúpus eritematoso sistêmico provável. Recebeu como medicação inicial anticoagulação profilática com heparina e warfarina.

Permaneceu sob regime de internação hospitalar por nove dias. A prioridade terapêutica constou de controle da poliartrite, ajuste da razão de normatização internacional (RNI) e propedêutica adicional. Apresentou, durante os dias de internação, poliartrite inflamatória simétrica proximais em punhos, joelhos e tornozelos, com remissões e pioras. Os seguintes exames laboratoriais foram realizados e revelaram: ureia sérica de 32 mg/dL, creatinina sérica de 1,41 mg/dL, albumina de 2,6 g/dL, PCR de 9,7 mcg/mL e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 36 segundos em 32 segundos do controle. Evoluiu com hipertensão arterial sistêmica, com medidas variando entre 150/100 e 170/100 mmHg. O Duplex-scan venoso de membros inferiores foi negativo para trombose venosa profunda. Ao final da internação, referiu melhora parcial das dores e sinais flogísticos articulares e o RNI estava em 4,11. Recebeu alta hospitalar com a prescrição de Prednisona 60 mg/dia, Enalapril e Anlodipino e pulsoterapia com Ciclofosfamida em ambulatório para tratamento da nefrite.

A possibilidade de síndrome do Anticorpo Antifosfolípido foi considerada de alta probabilidade, sendo recomendados a manutenção de anticoagulação oral e controle ambulatorial do RNI.

## DISCUSSÃO

A primeira descrição dos anticorpos antifosfolípidos (APL) ocorreu em 1906<sup>1</sup> em pacientes com sorologia positiva para sífilis. Posteriormente, verificou-se que eram dirigidos contra estruturas fosfolipídicas, sendo também encontrados em outras condições clínicas. A sua presença é detectada em 1 a 5% da população sadia, com prevalência progressivamente aumentada com a idade e na coexistência de doenças crônicas. Podem ser prevalentes em 12 a 30% dos portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>2</sup> Sua relação com o LES ainda não está bem estabelecida.<sup>3</sup>

Os APL representam grupo heterogêneo de anticorpos, estando associados a uma síndrome clínica autoimune bem definida e conhecida como síndrome do Anticorpo Antifosfolípidos (SAF).<sup>4</sup> Essa é caracterizada pela presença de manifestações clínicas características associadas à detecção laboratorial dos APL, que são os anticorpos anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL), dirigidos a várias proteínas, principalmente para a anti *beta* 2-glicoproteína I (anti  $\beta$ 2GPI).<sup>5</sup> A prevalência de LA, de ACL e de anti  $\beta$ 2GPI<sup>3</sup> varia, respectivamente, de aproximadamente 31, de 23 a 47 e de 20%. Os alvos antigênicos para a maioria dos anticorpos parecem ser as proteínas ligadas aos fosfolípidos, sendo a mais conhecida a  $\beta$ 2GPI.<sup>6</sup> Os anticorpos contra essa proteína podem ser detectados por ELISA e são fatores de risco independentes para trombose e complicações gestacionais. A presença de múltiplos APL parece associar-se a maior gravidade da doença e risco trombótico, todavia, não está estabelecido se os títulos dos anticorpos se relacionam à atividade ou ao controle da SAF.<sup>7</sup>

A SAF possui três apresentações clínicas: primária, secundária e catastrófica. Na primária, a doença não se associa com nenhuma outra patologia. A secundária ocorre em portadores de outra doença autoimune, neoplásica ou infecciosa, principalmente o LES. Na forma catastrófica, há o desenvolvimento de manifestações clínicas agudas caracterizadas pela oclusão vascular em múltiplos órgãos e sistemas, com púrpura trombótica trombocitopênica.<sup>8</sup>

O diagnóstico de SAF é definido pela presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial.<sup>9</sup> Os critérios clínicos incluem um ou mais episódio de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos e/ou perda fetal. A trombose deve ser comprovada por meio de imagem ou por evidência histopatológica em qualquer órgão ou tecido. A perda fetal deve ter ocor-

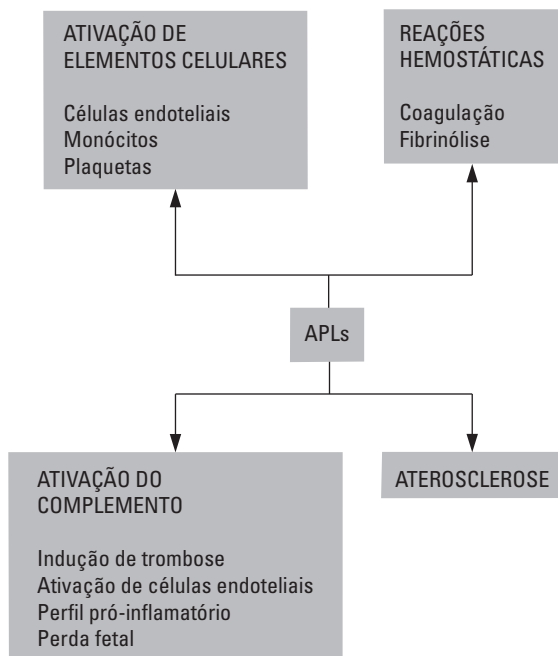
rido por: morte inexplicada de feto morfológicamente normal em gestação maior que dez semanas; um ou mais partos prematuros em 34 semanas de gestação (no mínimo), devido a eclâmpsia ou pré-eclâmpsia ou placenta insuficiente; três ou mais perdas fetais em gestações menores que dez semanas, não explicadas por anormalidades cromossômicas maternas ou paternas ou causas hormonais maternas. Os critérios laboratoriais incluem: presença isolada ou combinada dos APL em duas ou mais ocasiões, separadas por no mínimo 12 semanas, e no máximo cinco anos antes do aparecimento das manifestações clínicas; presença de IgG e/ou IgM ACL em títulos moderados ou elevados (mais de 40 unidades GPL ou MPL ou mais de 99% do teste do laboratório); IgG ou IgM anti  $\beta$ 2GPI com título acima de 99% no teste do laboratório; ou AL positivo.

Podem ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos em determinadas situações, exigindo cuidado no preenchimento do critério laboratorial para a determinação do diagnóstico de SAF. Os resultados falso-positivos podem ocorrer diante de ACL em pacientes saudáveis<sup>10</sup> e de anti  $\beta$ 2GPI em concomitância ao uso de hidralazina, procainamida e fenitoína.<sup>11</sup> Os resultados falso-negativos podem ocorrer diante de distúrbios de coagulação ou em uso de anticoagulantes, tornando o resultado negativo para AL e em alguns pacientes que, diante do evento trombótico, apresentam teste negativo para os APL.

Deve-se estar atento, além dos critérios clínico-laboratoriais, a manifestações clínicas, anamnese e exame físico, que podem ser os primeiros indícios da SAF e podem auxiliar em seu diagnóstico.<sup>9,11</sup> Os dados clínicos mais relevantes são: eventos tromboembólicos, perdas fetais, fatores de risco para trombose, uso de medicamentos que induzem sorologia antifosfolipídica positiva, doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico, presença de livedo reticularis, isquemia digital, gangrenas, trombose venosa profunda e lesões neurológicas. Não existem, entretanto, alterações reconhecidas como patognomônicas.<sup>9</sup> O diagnóstico da SAF ainda pode ser considerado em pacientes com apenas um episódio trombótico e APL positivo. Esse, entretanto, não é bem definido na eventualidade de um único episódio de trombose e de fatores de risco, com o encontro acidental de APL, especialmente, diante da detecção de ACL em pessoa saudável.<sup>9,11</sup>

A doença, seja em sua forma primária, seja na secundária, predomina em mulheres,<sup>2</sup> com a possibilidade de associação com abortamentos espontâneos e de mortes fetais no primeiro e segundo trimestres ou no

início do terceiro trimestre da gestação, respectivamente. Os APL (AL e/ou ACL, IgG e/ou IgM) são mais prevalentes em mulheres com perdas gestacionais do que na população obstétrica em geral, sendo a história de perdas fetais prévias o melhor preditor de risco para novas perdas, principalmente em mulheres com LES.<sup>12</sup> Os APL também podem associar-se ao aumento na incidência de complicações obstétricas e pós-natais, incluindo pré-eclâmpsia, sofrimento fetal, retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro e eventos trombóticos maternos no pós-parto.<sup>13</sup> Os achados histológicos associados mostram placenta diminuta e vasculopatia com infartos difusos.<sup>14</sup> A SAF apresenta manifestações clínicas heterogêneas, o que contribui para a hipótese de que mais de um processo fisiopatológico esteja envolvido em sua gênese. Os principais mecanismos (figura 1) estão ligados aos APL, que induzem ativação celular e do complemento, reações hemostáticas e aterosclerose. Esses anticorpos não são direcionados especificamente contra os fosfolípeos, mas contra grande variedade de proteínas a eles ligadas, denominadas de cofatores. A indução da síntese dos APL é explicada por várias causas, sendo mais comumente associada ao desenvolvimento desses anticorpos em indivíduos suscetíveis geneticamente, com a exposição a agentes infecciosos. Outras hipóteses os relacionam com neoplasias, indução medicamentosa e predisposição genética.<sup>15</sup>



**Figura 1** - Esquema da fisiopatologia da SAF. Adaptado de: Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome.

O estado pró-trombótico observado em portadores da SAF é explicado por dois mecanismos distintos e congruentes: ação dos APL como agentes provocadores de desequilíbrio entre as reações pró-coagulantes e anticoagulantes, que, ocorrem na membrana de células endoteliais e/ou das plaquetas e estimuladores da expressão e secreção de várias moléculas, gerando desequilíbrio nas reações de hemostasia.<sup>16</sup> São também descritos a inibição da ação da proteína C, da atividade da proteína S e da antitrombina e da deposição de imunocomplexos, e também o efeito antifibrinolítico por meio da interação com a antiplasmina e da ativação do fator XI.<sup>15</sup> O papel central desses anticorpos na patogênese da trombose, entretanto, ainda não foi completamente elucidado,<sup>16</sup> e é importante ressaltar que, apesar da persistência de APL, as manifestações clínicas de SAF somente ocorrem ocasionalmente, pois os APL não são capazes de provocar efeitos por eles mesmos, sendo necessário um primeiro fator indutor da coagulação.<sup>15</sup>

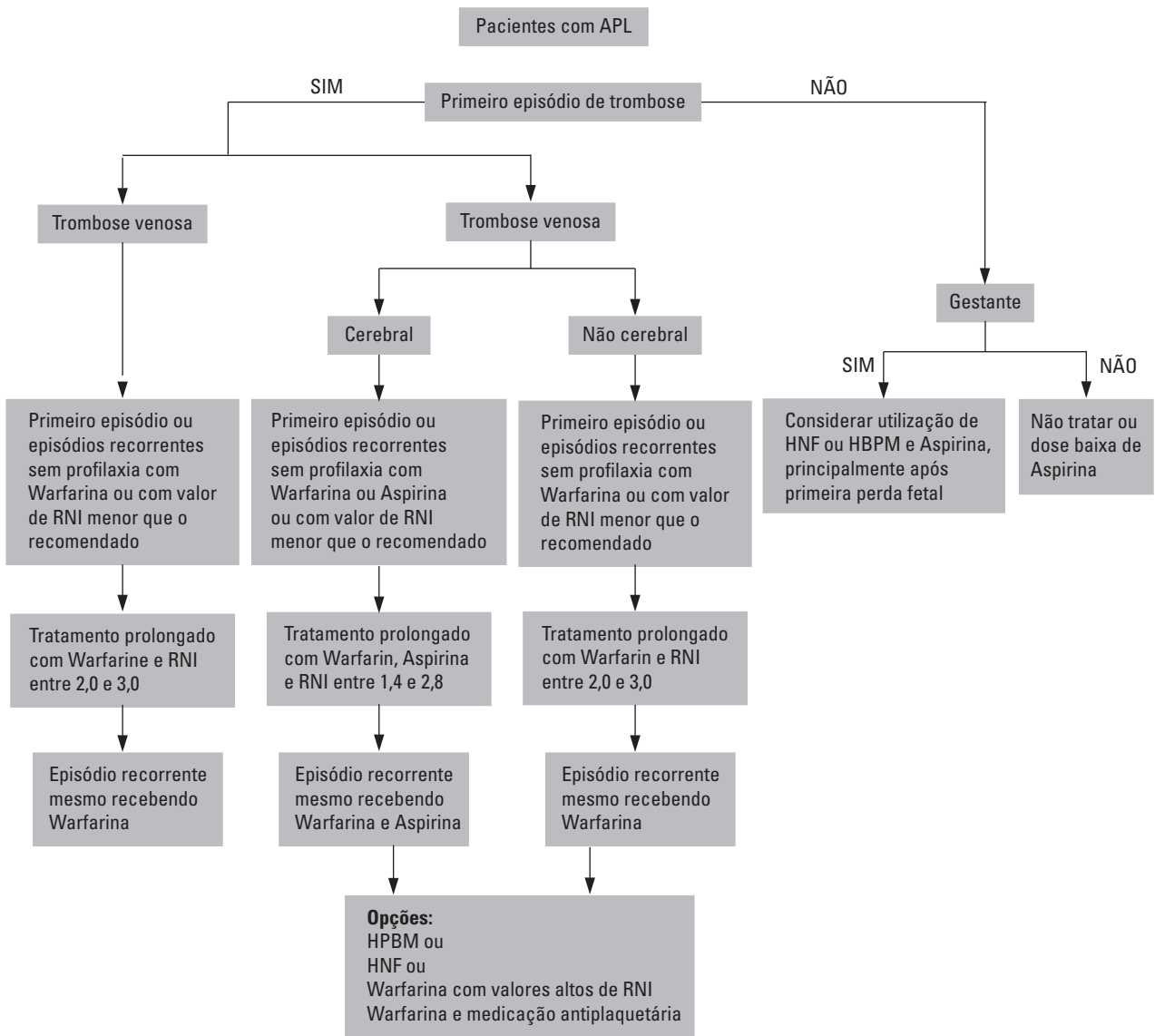
Os APL também promovem a ativação, principalmente, de três tipos celulares, a saber: (1) monócitos, com aumento da expressão do fator tecidual; (2) células endoteliais, com aumento também da estimulação do fator tecidual, além de prejuízo da fibrinólise e da diminuição da produção de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>); e (3) plaquetas, com aumento da produção de tromboxana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), juntamente com o aumento da sua ativação/adesão. Esses fenômenos favorecem o efeito pró-trombótico da SAF.<sup>16</sup>

A ativação do complemento tem relação com a indução de trombose, a formação de complexos com a LDL e o desenvolvimento de aterosclerose. As evidências do perfil pró-inflamatório em pacientes com SAF existem, apesar de que sinais histológicos de inflamação vascular não são usualmente encontrados. O papel da resposta inflamatória não foi completamente elucidado.<sup>15</sup> A ativação do complemento na vigência de SAF também está ligada às manifestações clínicas que podem acometer a gestação normal, provavelmente pela ação dos APL. Esses anticorpos podem ativar descontroladamente o sistema do complemento na decídua placentária, o que pode provocar descompensação dos mecanismos de inibição das ações deletérias do sistema complemento, indução de processos inflamatórios e consequente lesão fetal. O TNF- $\alpha$  pode constituir-se como mediador entre a patogenicidade dos APL e a ativação do complemento.<sup>17</sup>

A terapêutica da SAF distingue abordagens para pacientes assintomáticos e sintomáticos. Os primei-

ros requerem observação e vigilância médica sem nenhuma intervenção farmacológica. Recomenda-se para os pacientes que apresentam trombose venosa sem repercussões clínicas, trombose arterial sem complicações ou trombose recorrente a administração de warfarina profilática para manter o RNI, respectivamente, entre 2,0 e 3,0; 3,0; e 3,0 e 4,0. A trombose recorrente requer a associação de warfarina com ácido acetilsalicílico em dose baixa. A forma catastrófica da SAF requer a utilização de warfarina ou heparina, corticoesteroides, imunoglobulina intravenosa e/ou plasmaférese. Recomenda-se, ainda, não tratar a SAF assintomática em que a manifesta-

ção é de perda fetal sem história anterior de aborto, ou associada com perda fetal em gestação com menos de 10 semanas. Deve ser feita a profilaxia com heparina e ácido acetilsalicílico (dose baixa) durante seis a 12 semanas após o parto, diante de gestações com menos ou mais de dez semanas associadas com perda fetal recorrente e trombose ou única sem trombose, respectivamente. As pacientes com qualquer episódio de trombose, independentemente de história de perda fetal, devem receber heparina terapêutica e ácido acetilsalicílico em dose baixa durante a gravidez e warfarina no pós-parto, uma vez que a warfarina possui potencial teratogênico.<sup>18</sup>



**Figura 2** - Algoritmo para o tratamento antitrombótico de pacientes com SAV  
 Adaptado de: Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Systematic Review.



Este relato descreve a provável associação de LES com nefrite-nefrose, poliartrite, anticorpo anti-DNA, perda fetal por aborto espontâneo na décima primeira semana de gestação e recorrência de trombose venosa profunda. A possibilidade de associação com a SAF é muito provável.<sup>19,20</sup>

É necessária maior difusão do conhecimento sobre essa entidade clínica para que seu diagnóstico seja realizado com mais frequência, possibilitando melhor compreensão sobre perdas fetais inexplicadas, trombose venosa de repetição e evolução grave de doenças autoimunes e autoinflamatórias. Essa perspectiva diagnóstica poderá promover terapêutica mais adequada e precoce, que, apesar das suas limitações atuais, traz melhor controle e qualidade de vida para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaction bei Syphilis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1906; 32:745-6.
2. Gezer, S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon.* 2003 Dec; 49(12):696-741.
3. Cervera, R, Asherson, RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2003; 207(1):5-11.
4. Sebastiani GM, Galcazzt M, Morozzi G, Marcolongo R. The immunogenetics of the antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25:414-20.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2):295-306.
6. Brey RL, Coull BM. Antiphospholipid antibodies: origin, specificity and mechanism of actions. *Stroke.* 1992; 123(suppl.):15-8.
7. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Apr 13; 332(15):993-7.
8. Picette JC, Asherson R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Presse Med.* 1997 Mar 22; 26(9):421.
9. Giannakopoulos, B, Passam, F, Ioannou, Y, Krilis, SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009 Jan 29; 113(5):985-94.
10. Louzada Jr. P. Antiphospholipid syndrome. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1998 Apr/June; 31:305-15.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4(2):295-306.
12. Lynch A, Silver R, Emlen IV. Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997 Feb; 23(1):55-70.
13. Silver RM, Pierangeli SS, Edwin SS, Umar F, Harris EN, Scott JR, et al. Pathogenic antibodies in women with obstetric features of antiphospholipid syndrome with negative test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Mar; 176(3):628-33.
14. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome, early pregnant loss, fetal loss or recurrent pregnant loss? *Lupus.* 1996 Oct; 5(5):409-13.
15. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(6):230. Epub 2008 Dec 15.
16. Espinosa G, Cervera R, Fonta J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2003 Mar; 2(2):86-93.
17. Salmon J, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol.* 2008 Jan; 77(1):51-6.
18. Lockshin MD. Update on Antiphospholipid Syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006; 64(1-2):57-9.