



ACESSO LIVRE

Citação: De Paula MRA, Alves NC, De Souza JMF, Costa WRP, Freire RAC. (2020) Síndrome do anticorpo antifosfolípide em paciente lúpica com diagnóstico tardio: relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 7(1):.

Instituição: ¹Médica pelo Centro Universitário Unirg (UNIRG, 2014). Médica Residente em Clínica Médica pelo Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Tocantins, Brasil. ² Acadêmica do 5º ano de Medicina do Centro Universitário Unirg, Gurupi, Tocantins, Brasil. ³ Acadêmico do 6º ano de Medicina do Centro Universitário Unirg, Gurupi, Tocantins, Brasil. ⁴ Médica pela Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC, 2017). Médica Residente em Clínica Médica pelo Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Tocantins, Brasil. ⁵ Médica pela Universidade Federal do Tocantins (UFT, 2013). Médica Residente em Reumatologia pelo Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Tocantins, Brasil. ⁶ Médica pela Universidade Federal de Goiás (UFG, 1999). Hematologista do Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Tocantins, Brasil. ⁷Médica pela Universidade Severino Sombra (2003). Reumatologista do Hospital Geral Público de Palmas, Palmas, Tocantins, Brasil. Relato de caso desenvolvido no Hospital Geral Público de Palmas, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Mara Regina Avelino de Paula. Endereço: Palmas – Tocantins, Brasil. Telefone: 63 9 9976-7087. E-mail: marareginaap@gmail.com.

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 09 de junho de 2019.

Direitos Autorais: © 2020 Bandeira et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RELATO DE CASO

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE EM PACIENTE LÚPICA COM DIAGNÓSTICO TARDIO: RELATO DE CASO.

Antiphospholipid antibody syndrome in a lupus patient with a late diagnosis: case report.

Mara Regina Avelino de Paula¹, Natália Cristina Alves², Johnatan Michael Fernandes de Souza³, Wanessa Renea Pinheiro Costa⁴, Rafaela Alen Costa Freire⁵, Mirella Mendonça Curado⁶, Daniela Maria Edilma Japiassú Custódio⁷.

RESUMO

Pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) são mais sensíveis à eventos trombóticos em relação à população geral; sendo a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) um fator de risco para obstrução vascular desses pacientes. Este estudo relata um caso de paciente com diagnóstico tardio de LES e SAF, após internação no Hospital Geral Público de Palmas – Tocantins apresentando instabilidade hemodinâmica, alteração da função renal, anasarca e sangramento vaginal importante. Salienta-se a importância de difundir-se o conhecimento sobre as doenças autoimunes para que o diagnóstico seja realizado com maior frequência, visando reduzir o risco de uma evolução grave.

Palavras-chave: Reumatologia. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Síndrome Antifosfolípídica. Hematologia.

ABSTRACT

Patients with Systemic Erythematosus Lupus (SEL) are more sensitive to thrombotic events than the general population; Being an Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) is a risk factor for vascular obstruction in patients. This study reports a case of late diagnosis of SEL and APS, after admission to the General Hospital of Palmas - Tocantins, presenting hemodynamic instability, renal function abnormalities, anasarca and vaginal bleeding. It is emphasized to spread knowledge about autoimmune diseases so that research is carried out with the highest frequency, aiming to reduce the risk of a serious situation.

Keywords: Rheumatology. Lupus Erythematosus, Systemic. Antiphospholipid Syndrome. Hematology.

INTRODUÇÃO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma condição sistêmica autoimune caracterizada por hipercoagulabilidade que desencadeia eventos tromboembólicos,^{1,2} abortos recorrentes associados ou não à trombocitopenia e persistência de níveis séricos elevados de anticorpos antifosfolípeos.^{1,3-4} É tida como a causa mais frequente de trombofilia adquirida relacionada a trombooses venosas e arteriais.¹

A SAF é associada frequentemente ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).³ Em 30 a 40% dos pacientes com LES é observado a presença de anticorpos antifosfolípeos.⁴ Os pacientes lúpicos são mais sensíveis à eventos trombóticos em relação à população geral; sendo a SAF um fator de risco para obstrução vascular desses pacientes.⁵

O LES é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que evolui em surtos associados a períodos de remissão. Acomete principalmente mulheres entre os 15 e 45 anos.⁶

O diagnóstico da SAF é realizado pela aplicação de critérios bem estabelecidos,³ requer a presença de um critério clínico e um critério laboratorial conforme descrito pelas Diretrizes para o tratamento da SAF.¹ Sua investigação laboratorial inclui ensaio imunoenzimático para anticorpos IgM e IgG anticardiolipina (aCL), anti-β2 glicoproteína 1 e testes de coagulação para pesquisa do anticoagulante lúpico (LA).⁷

Este estudo relata um caso de SAF associado a LES, diagnosticados durante a internação, identificados devido o quadro de instabilidade hemodinâmica e alteração da função renal, principalmente. Além da anasarca, sangramento vaginal importante, artralgia, queda de cabelo, entre outros.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, quarenta e oito anos de idade, parda, casada, costureira, natural de Piauí e residente de Lajeado – TO. Buscou atendimento na Unidade Básica de Saúde de Lajeado – Tocantins queixando-se de “diarreia e sangramento vaginal” por quinze dias. Relata início de quadro diarreico, um dia após cirurgia de descompressão neural em membro inferior direito e após cinco dias, início de menometrorragia. Associado ao quadro, relatou astenia e dispneia aos esforços.

Foi encaminhada para Miracema – Tocantins e internada, apresentando persistência do quadro associado à pancitopenia. Durante a investigação, foram realizadas ultrassonografia endovaginal com presença de pequeno mioma subseroso e ultrassonografia de abdome total com imagem ecográfica pós colecistectomia, derrame pleural bilateral e ascite leve.

Após 6 dias, foi encaminhada para o Hospital Geral Público de Palmas (HGPP) – Tocantins para avaliação com Hematologista. Foi admitida pelo departamento de Clínica Médica e encontrava-se em anasarca, com redução da diurese (urina

concentrada) e oscilação da pressão arterial no momento da internação. Queixou-se ainda de intenso edema facial e rubor infra-orbitário.

Durante o interrogatório sintomatológico, referiu episódios esporádicos de aftas e diarreia, artralgia, fotossensibilidade em face e membros, e alopecia. Sem outras queixas cardiovasculares, respiratórias e geniturinárias.

Realizou o primeiro tratamento para hanseníase há 22 anos, e segundo tratamento para hanseníase no último ano. Relata ainda a realização de laqueadura e colecistectomia, sem complicações. Nega outras internações e traumas.

Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, trombose, acidente vascular cerebral e outras comorbidades. Não faz uso de medicações de uso contínuo como anticoncepcional, aspirina, heparina ou corticóides. Nega alergias medicamentosas. Etilista e tabagista por 13 anos.

Os antecedentes obstétricos são G8Pn5A3, sendo um natimorto com 8 meses de gestação com suspeita de sífilis; e três abortos antes dos 12 meses de gestação. Nega intercorrências gestacionais.

Pai e filha com história de anemia e outro filho com distúrbio de coagulação (não sabe especificar) com a necessidade de transfusão após nascimento. Nega história familiar de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e SAF, afirma que possui vários familiares com reumatismo e artrose.

Durante internação no HGPP foi avaliada pela hematologia que suspeitou de Síndrome de Evans devido a pancitopenia (Hemoglobina: 5,3 g/dL; Hematócrito: 13,1%; Leucócitos: 2.000/mm³; Plaquetas: 96.000/mm³) e teste de Coombs direto positivo. Iniciada pulsoterapia com Metilprednisolona 500mg EV 12/12h em 1 hora por 3 dias, após doses de Albendazol 400mg (1cp VO 1 vez ao dia por 3 dias). Em seguida iniciou-se Prednisona 60mg (40 mg pela manhã e 20 mg à noite).

Paciente queixava-se de dor abdominal, astenia, inapetência, dificuldade de deambulação e edema de genitália importante associado a ardência e dor ao urinar na fralda; porém com diminuição quase total do sangramento vaginal.

No 7º dia de internação, queixou-se de dor importante em toda face, região cervical principalmente, boca e abdome associado a piora da anasarca, rubor periocular e dificuldade para falar e comer devido ao edema. Solicitada avaliação da Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e da Cirurgia de Cabeça de Pescoço; este último não verificou imagens sugestivas de abscessos na tomografia computadorizada de face e região cervical, e indicou drenagem linfática e estimulação da deambulação.

Com a piora do edema, no mesmo dia, suspendeu-se a hidratação endovenosa (1.500ml de Soro Fisiológico 0,9%), dobrou-se a dose de Furosemida 40mg EV 2 vezes ao dia e iniciou Levofloxacino 500mg EV 1 vez ao dia. Em consequência

a anasarca, a paciente ainda perdeu acesso venoso periférico necessitando ser realizado acesso venoso central pela cirurgia geral, por não ser possível outros locais de acesso venoso periférico pela enfermagem.

Neste momento, observou-se os seguintes valores em seus exames laboratoriais: Hemoglobina 5,3 g/dL; Hematócrito 15%; RDW 44%; Leucócitos 10.100/mm³; Plaquetas 86.000/mm³; Creatinina 2,2 mg/dL; Ureia 96 mg/dL; DHL 647 U; PCR 118,03 mg/dL; todas sorologias não reagente (HIV 1 e 2, Hepatite B e C, Sífilis e Chagas).

No dia seguinte, observou-se melhora importante do edema o qual foi reduzindo progressivamente nos dias subseqüente, porém houve piora da função renal (Creatinina: 3,3 mg/dL; Ureia: 133 mg/dL). A equipe de Clínica Médica ainda constatou FAN com padrão nuclear homogêneo 1:640 e solicitou a avaliação da Reumatologia que assumiu a paciente no 9º dia, iniciando assim Ciclofosfamida 1g diluída em SF 0,9% 250 ml, Decadron 10mg EV em BIC em 1 hora. Com hipótese diagnóstica de LES foram solicitados autoanticorpos.

No 13º dia foi fechado diagnóstico de LES devido aos seguintes critérios: plaquetopenia; anemia hemolítica autoimune; FAN 1:640 nuclear homogêneo; anticardiolipina IgM presente; alopecia; artralgia; fotossensibilidade; linfopenia; serosite; anticoagulante lúpico presente, proteinúria de 24h de 1.814mg; C3 e C4 consumidos; anti-histona 13 não reagente; anti-SM não reagente; anti-RO não reagente; anti-LA não reagente; anti-beta2-glicoproteínas IgM reagente (134). E SAF devido à 3 abortos; anticardiolipina IgM presente, anticoagulante lúpico presente, anti-beta2 glicoproteína IgM reagente (134); porém a confirmação só será feita após repetir os exames com 12 semanas.

Permaneceu em acompanhamento, sem alterações no quadro clínico e laboratorial. No 21º de internação, a paciente relatou melhora da diarreia, dispneia e ausência da metrorragia. Queixou-se de azia pós-prandial e leve edema vulvar. Sono e apetite preservados. Ao exame físico encontrava-se em bom estado geral, hidratada, hipocorada 4+/4+. Com murmúrio vesicular diminuído em base esquerda e base e terço médio direitos, creptos em base esquerda. E edema de membros inferiores distalmente até joelhos.

Em uso de Noripurum 100mg 3 vezes por semana, Omeprazol, Furosemida 40mg EV 12/12h, Prednisona 20mg 4cps VO, Hidroclorotiazida 25mg VO, Anlodipino 5mg 12/12h, Espironolactona 25mg 1cp VO, Hidroxicloroquina 400mg VO, Carbonato de cálcio e vitamina D 1cp VO e Ácido fólico 5mg VO 1 vez ao dia.

Recebeu alta hospitalar da Nefrologia no 23º dia de internação, por melhora progressiva da função renal (Creatinina: 1,5 mg/dL; Uréia: 49 mg/dL). Ao exame físico mantinha-se em bom estado geral, hidratada, hipocorada 4+/4+, ativa e edemaciada. Com murmúrio vesicular diminuído em bases e principalmente à esquerda, sem ruídos adventícios. E manutenção do edema de membros inferiores (2+/4+).

Os exames eram Hemoglobina 5,5 g/dL; Hematócrito 16,2%; Leucócitos 2.500/mm³; Plaquetas 167.000/mm³; Magnésio 1,5 mmol/L; Sódio 137 mmol/L; Potássio 3,1 mmol/L; Cloreto 104 mmol/L. Sendo prescrito reposição com Cloreto de Potássio. No dia seguinte observou-se estabilização dos eletrólitos e suspenso a reposição e Furosemida.

No 26º dia, paciente referiu artralgia de baixa intensidade em punhos (sobretudo o direito), cotovelos, joelhos e tornozelos. Ao exame físico, não foram observadas alterações no aparelho respiratório; manutenção do edema de MMII; e na avaliação osteoarticular constatou-se crepitações ausentes, sem edema e sem sinais flogísticos. Optou-se por restrição hídrica para 1.000 ml.

No 28º dia de internação, a paciente encontrava-se sem queixas e com melhora da anasarca, ascite, ausculta pulmonar e exames laboratoriais. Recebendo alta hospitalar em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, ativa, eupneica, hidratada, hipocorada (2+/4+), afebril ao toque, anictérica, acianótica, com discreto edema facial, edema de membros inferiores no terço distal (2+/4+) e em pés (3+/4+) com panturrilhas livres, abdome inocente e sistema osteoarticular sem alterações.

As provas de fase aguda, hemograma completo, exame do sedimento urinário, dosagem de creatinina e proteinúria de 24 horas encontravam-se estáveis. Em uso de Omeprazol 40 mg, Prednisona 80 mg, Hidroclorotiazida 25 mg, Anlodipino 5 mg (2 vezes ao dia), Hidroxicloroquina 400 mg, Vitamina D e carbonato de cálcio 2 vezes ao dia, Ácido fólico 1 vez ao dia, Dipirona SOS e Noripurum três vezes na semana seguinte.

A paciente foi encaminhada para retorno prévio em duas semanas ao Ambulatório de Reumatologia do Hospital Geral Público de Palmas para avaliação do hemograma, necessidade de AAS profilático e programação do segundo pulso de Ciclofosfamida.

DISCUSSÃO

O hemograma com anemia (hemoglobina abaixo de 12 g/dL em mulheres), plaquetopenia e teste de Coombs direto positivo associa-se ao diagnóstico de Síndrome de Evans. A opção terapêutica para tratamento da anemia hemolítica autoimune é a Prednisona 1 mg/kg para elevar os níveis hemoglobina acima de 10 g/dL e as plaquetas acima 50.000/mm³, com posterior redução da dose. Em caso de anemia grave com hemoglobina abaixo de 7 g/dL, opta-se pela pulsoterapia com metilprednisolona.⁸ Corroborando com a conduta adotada no relato desta paciente no início da internação.

Neste relato, a SAF e o LES, foram diagnosticados durante a internação. Suspeitados pelo quadro inicial de pancitopenia, anemia hemolítica autoimune, FAN reagente em associação a hemorragia inexplicável, alopecia, artralgia, fotossensibilidade e perdas gestacionais. No início do diagnóstico teve piora clínica e laboratorial, culminando com possível nefrite lúpica.

Apresentação clínica que necessitou de investigação dos anticorpos e assim, confirmação dos diagnósticos.

LES é caracterizado por um quadro altamente heterogêneo de manifestações clínicas e sorológicas, possuindo um curso imprevisível no mesmo paciente ao longo do tempo.⁹ Apesar de ser mais incidente entre 15 e 45 anos, nenhuma faixa etária está isenta do acometimento dessa doença. Sendo que 26% de todos os pacientes são diagnosticados com LES tardio.⁶

O LES possui uma etiopatogenia multifatorial,⁶ decorrente da interação entre genes, hormônios e meio ambiente. São descritos mais de 80 genes de risco para a doença.⁹ Há ainda fatores ambientais envolvidos como os raios ultravioletas levando a perda da tolerância imunológica. Outro mecanismo que também pode contribuir para a patogênese do LES é a trombose vascular secundária à presença de anticorpos antifosfolípidos.⁶

O LES é uma doença rara, com a incidência estimada de 1 a 10 casos em 100.000 pessoas. Possui alta prevalência no sexo feminino na idade reprodutiva com média de 10:1, com declínio após a menopausa e exacerbação durante a gravidez, sugere uma relação direta com a taxa de estrógenos.^{6,9}

Um estudo revela que no LES tardio ocorre maior frequência de fraqueza muscular. A fotossensibilidade está presente em 45% dos pacientes e alopecia (21 a 70%). A anemia hemolítica auto-imune é relatada em 14% dos casos. Serosite é mais freqüente em lúpus de início tardio.⁶ A maioria destas alterações foram observadas na paciente descrita.

Dentre as principais causas de morte do LES, estão infecção, atividade da doença, doença cardiovascular, lesão renal e câncer. Quando há acometimento renal, a morbimortalidade é particularmente elevada. Na prática clínica, nem sempre é possível realizar a biópsia renal para reconhecimento de marcadores diagnósticos e prognósticos. Nestes casos, utilizam-se marcadores clínicos e laboratoriais para caracterizar a gravidade e atividade da glomerulonefrite.¹⁰

Em 2012, o Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) revisou os critérios diagnósticos da American College of Rheumatology (ACR) e assim, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm e anticorpos antifosfolípidos são agora considerados diferentes critérios imunológicos e hipocomplementemia é um novo critério. Sendo necessário pelo menos quatro critérios de uma lista de características clínicas e imunológicas, incluindo pelo menos um critério clínico e um critério imunológico.⁹

Balbi¹¹ e colaboradores afirmam que a “manutenção de uma anticoagulação adequada em pacientes com SAF é um desafio na prática clínica”. Os eventos trombóticos vasculares da SAF em pacientes lúpicos podem surgir por ação dos anticorpos antifosfolípidos.⁶

As manifestações da SAF estão associadas a presença de anticorpos anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (ACL), anti-beta-2-glicoproteína I (antiβ2GPI).³

Não existem alterações patognomônicas. Os APL (AL e/ou ACL, IgG e/ou IgM) são mais prevalentes em mulheres com perdas gestacionais, sendo a história de perdas fetais prévias o melhor preditor de risco para novas perdas, principalmente em mulheres com LES.³

As manifestações clínicas de SAF somente ocorrem ocasionalmente por ação de um fator desencadeador da coagulação e não unicamente pela presença de APL.³ A plaquetopenia devido anticorpos antifosfolípidos não é

considerada como critério para a SAF primária, não sendo fator protetor para trombose e sim aumentando a chance em quatro vezes para a ocorrência de trombose venosa.¹²

É essencial mais estudos sobre a relação entre SAF e LES, difundindo o conhecimento sobre as doenças autoimunes para que o diagnóstico seja realizado com maior frequência e reduzir o risco de uma evolução grave. Visando um manejo adequado e melhora da qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF, Lima IVS, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípico. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013; 53 (2): 184-192.
2. Shachaf S, Molad Y. The correlation between antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia: case series of 4 patients and review of literature. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016; 56 (1): 2-7.
3. Aliani NA, Wardil ML, Bisinotto HB, Mendes PM, Santos LLB, Santana TJA, Dourado VP, Santos TM, Bittencourt HNS. Síndrome do anticorpo antifosfolípico: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais.* 2009; 19 (4): S69-S74.
4. Teodoro RB, Gomes LTG, Barbosa LOF, Freitas M, Silva CP, Faria MMM. Trombose venosa central com componentes hemorrágicos e isquêmicos em paciente lúpico devido SAF secundária. *Rev Bras Reumatol.* 2017; 57 (S1): S345-S378.
5. Ben ERRD, Prado CH, Baptista TSA, Bauer ME, Staub HL. Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípico secundária possuem números reduzidos de células B CD4+ CD25+ Foxp3+ células Treg) e células B CD3-CD19+ circulantes. *Rev. Bras. Reumatol.* 2014; 54 (3): 241-246.
6. Meinão IM; Sato EI. Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio. *Einstein.* 2008; 6 (S1): S40-S47.
7. Mesquita HL, Carvalho GR, Aarestrup FM, Corrêa JOA, Azevedo MRA. Avaliação da agregação plaquetária em presença de anticorpos antifosfolípidos: anti-β2GPI e anticardiolipina. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013; 53 (5): 400-404.
8. Brasil, 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. *Anemia hemolítica autoimune.* Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.
9. Yeoh SA, Dias SS, Isenberg DA. Advances in systemic lúpus erythematosus. *Medicine Journal.* 2017; 46 (2): 84-92.
10. Klumb EM, Silva CAA, Lannac CCD, Sato EIS, Borba EF, Brenolf JCT, Albuquerque EMN, Monticelio AO, Costallat LTL, Latorrei LC, Saumaj MLFC, Bonfáe ESDO, Ribeiro FM. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2015; 55 (1): 1-21.
11. BALBI GGM; SIGNORELLI F; VIEIRA M; VERZTMAN VR; NOGUEIRA F; LEVY RA. Avaliação da monitorização da anticoagulação de pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípico (SAF) e sua correlação com desfechos clínicos. *Rev Bras Reumatol.* V. 57, n. S1, pp. S345-S378. 2017.
12. VIEIRA M; SIGNORELLI F; BALBI GGM; VERZTMAN VR; LEVY RA. Avaliação da plaquetopenia relacionada aos anticorpos antifosfolípidos. *Rev Bras Reumatol.* V. 57, S1, pp. S345-S378. 2017.