

Síndrome antifosfolipídica: a propósito de um caso clínico

Lisa Teresa Moreira,^{1,2} Ricardo Torre,^{1,3} Joana Barbosa,^{1,4} Maria Luísa Ferreira,^{1,4} Maria Antónia Cruz,^{4,5}

RESUMO

Introdução: A síndrome antifosfolipídica é uma doença autoimune que confere maior suscetibilidade para eventos trombóticos, podendo atingir qualquer território vascular e uma multiplicidade de manifestações clínicas que tornam o seu diagnóstico um desafio.

Descrição do caso: Uma mulher de 25 anos, caucasiana, recorre à consulta por cefaleia frontal direita, com irradiação para a região ocular, associada a hipostesia da hemiface direita e apagamento do sulco nasogeniano direito. Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) que não evidenciou alterações. Após 48 horas, por agravamento das queixas com aparecimento de "adormecimento" (*sic*) do hemicorpo direito repetiu TC-CE que revelou trombose dos seios venosos (terços anterior e médio do seio longitudinal superior). A investigação etiológica determinou a presença do inibidor lúpico, anticorpos antinucleares (1/320 padrão mosqueado) e anticorpo anti- β 2-glicoproteína, tendo sido estabelecido o diagnóstico de síndrome antifosfolipídica.

Comentário: O acidente vascular cerebral (AVC) é a forma de apresentação da síndrome antifosfolipídica em 13,5% a 15% dos doentes, com um atingimento predominante da artéria cerebral média. O atingimento dos seios venosos é uma forma de apresentação rara e que se associa a manifestações clínicas inespecíficas. O diagnóstico precoce de AVC nos jovens permanece difícil e a necessidade de sensibilização da equipa de saúde para esta problemática urge, especialmente com a concomitante emergência de fatores de risco em adultos jovens relacionados com a epidemia da obesidade.

Palavras-chave: Síndrome antifosfolipídica; Anticorpo antifosfolipídico; Acidente vascular cerebral; Trombose dos seios venosos.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolipídica é uma doença autoimune associada a elevada morbidade e mortalidade por conferir maior suscetibilidade para eventos trombóticos de natureza arterial ou venosa.¹⁻³ Estima-se que seja a causa pró-trombótica adquirida mais comum, com uma prevalência de 2%. É mais frequente no sexo feminino, dos 15 aos 50 anos, com idade média de diagnóstico aos 34 anos.³⁻⁴

Pode atingir virtualmente qualquer território vascular. Logo, as manifestações clínicas variam desde a trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), doença coronária isquémica, doença valvular, estenose da artéria

renal, livedo reticular, necrose cutânea, morte fetal, entre outras, tornando o seu diagnóstico um desafio.^{1-3,5-6}

A síndrome antifosfolipídica não é uma situação clínica frequente, pelo que no caso clínico descrito surgiram dificuldades diagnósticas, mas que permitiram sensibilizar os clínicos para a presença de eventos trombóticos em idades jovens.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Maria, sexo feminino, 25 anos, caucasiana, autónoma, estudante de contabilidade e trabalhadora em tempo parcial como funcionária fabril. É a primeira numa fratria de dois (Figura 1). Vive em união de facto, na fase I do ciclo de vida familiar, com um Apgar familiar de 9 (família altamente funcional).

Apresenta, como antecedentes pessoais, obesidade (índice de massa corporal: 34,4Kg/m²) e trombocitopenia (desde há dois anos, de etiologia desconhecida). A história clínica revelou não haver alergias, hábitos tabágicos ou etílicos, acidentes, traumatismos, interna-

1. Médico Interno de Medicina Geral e Familiar
2. ACeS Tâmega II, Vale do Sousa Sul
3. ACeS Grande Porto I, USF Veiga do Leça
4. ACeS Tâmega II, USF Nova Era
5. Médica Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar

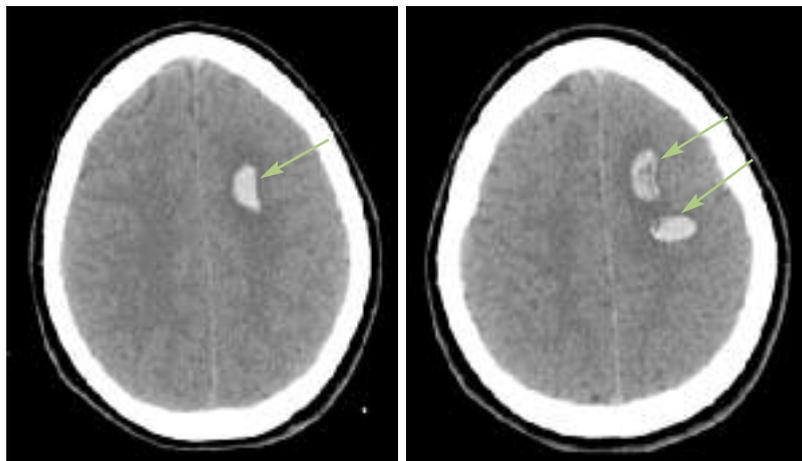


Figura 2. TC-CE: Setas – Área de hiperdensidade, sinais compatíveis com hematoma agudo frontal esquerdo.

gião ocular, que não aliviava com a terapêutica instituída. Referia ainda hipostesia da hemiface direita, halos luminosos, fotofobia e dificuldade de concentração. Negava febre, dor à mobilização ocular, movimentos involuntários, descoordenação motora, vertigens, alterações cutâneas, traumatismo ou outras queixas.

O exame objetivo detalhado estava normal, à exceção do exame neurológico. A doente apresentava-se consciente, colaborante, comunicativa e orientada; discurso ligeiramente lentificado, mas fluente, sem afasia ou outras alterações da linguagem; pupilas fotoreativas; oculomotricidade preservada, sem nistagmo ou diplopia; campos visuais normais pelo teste de confrontação; apresentava diminuição da sensibilidade da hemiface direita para estímulos algícos e táteis; ligeiro apagamento do sulco nasogeniano à direita e desvio da comissura labial para a esquerda; sem alterações motoras do andar superior da face; tônus, força global e força segmentar preservada e simétrica nos quatro membros (escala de avaliação da força muscular *Medical Research Council*); reflexos osteoarticulares preservados; sem dismetrias na prova dedo-nariz; marcha e prova de Romberg normal; sinais meníngeos negativos.

Perante o quadro clínico colocaram-se as hipóteses diagnósticas de AVC, lesão ocupante de espaço, enxaqueca com aura ou cefaleia de *cluster*, pelo que foi encaminhada para o SU.

No SU, o eletrocardiograma (ECG) e a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) não eviden-

ciaram qualquer alteração, pelo que a doente teve alta com indicação para manter analgesia com nimesulide 100mg em SOS.

Após 48 horas recorreu novamente à consulta aberta na USF por agravamento do quadro prévio, com aparecimento progressivo de “adormecimento” (*sic*) do hemicorpo direito. Apresentava diminuição da sensibilidade (álgica e tátil) e da força muscular ipsilateral ao exame físico, pelo que foi novamente encaminhada para o SU por suspeita de AVC.

Dos exames realizados no SU, a doente apresentava leucocitose com neutrofilia, trombocitopenia e elevação da proteína C reativa (PCR) (leucócitos: 12.700

$\times 10^3/L$; neutrófilos: 84,7%, plaquetas: $77.000 \times 10^3/L$; PCR 26,4mg/dL). Repetiu ECG que não demonstrou alterações e TC-CE que revelou: “Hematoma agudo frontal esquerdo, de 25x11mm, com área de edema vasogénico perifocal e discreta hemorragia subaracnóideia em alguns sulcos corticais parietais e frontais” (Figura 2).

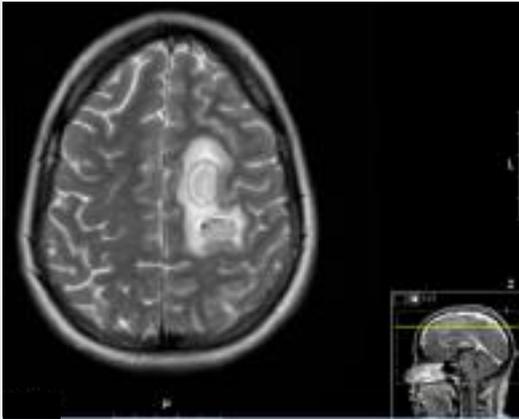
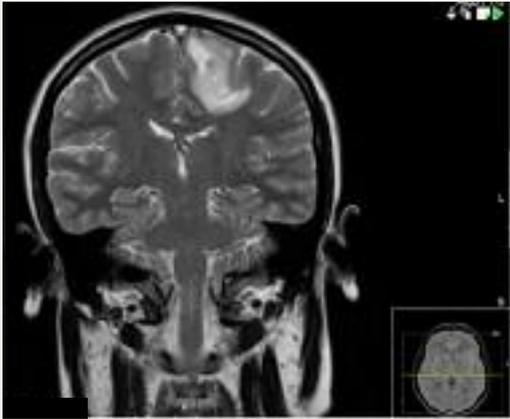
No decurso da observação no SU apresentou como intercorrência crise convulsiva tónico-clónica generalizada com duração de 30 segundos, tendo tido recuperação progressiva espontânea do estado de consciência. Foi medicada com valproato de sódio e iniciou anticoagulação com enoxaparina.

Nesta fase apresentava-se sonolenta com abertura espontânea dos olhos, cumpria ordens simples, com discurso escasso e lentificado (Glasgow de 13); possível hemianópsia homónima direita, sem anosagnosia, sem extinção visual ou sensitiva; reflexo do vômito ausente; paresia facial do andar inferior direito; hemi-hipostesia direita e hemiparesia direita, com força muscular grau 0 em 5 no membro superior direito e força muscular grau 3 em 5 no membro inferior direito; reflexo cutâneo plantar extensor à direita; NIHSS:7 (*National Institutes of Health Stroke Scale*) e mRankin:3 (*modified Rankin Scale*).

Para melhor caracterização da lesão realizou angio-TC crânio que revelou trombose dos seios venosos (terços anterior e médio do seio longitudinal superior) com transformação hemorrágica, tendo ficado internada.

Durante o internamento, a doente evoluiu favoravelmente com melhoria progressiva dos défices neuro-


QUADRO I. Evolução durante o internamento

D1	<p>Intercorrências: Duas crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Uma reverteu espontaneamente, a outra após 10mg de diazepam retal. Iniciou levetiracetam.</p> <p>TC-CE de controlo pós crise convulsiva: Nova lesão hemorrágica na vertente lateral do hemisfério cerebeloso esquerdo.</p> <p>EEG: "Atividade de base normal. Abundante atividade lenta disfuncional generalizada e sobretudo frontotemporal. Não se registam atividades epileptiformes".</p>
D6	<p>TC-CE de controlo: "Sinais de reabsorção parcial. As amígdalas cerebelosas afloram os limites do buraco magno."</p> <p>RMN-CE para exclusão de herniação amigdalina: "Amígdalas cerebelosas em topografia normal." "Sinais compatíveis com trombose venosa dos dois terços anterior e médio do seio longitudinal superior" (Figura 3):</p> <p>Figura 3. FRMN-CE (T2): Seta – Área de hiperintensidade, sinais compatíveis com trombose venosa do seio longitudinal superior</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div>
D12	<p>TC-CE de controlo por persistência de cefaleias e possível hemianopsia homónima direita: "Diminuição da extensão das alterações prévias" e "edema da papila". Iniciou terapêutica com acetazolamida.</p>
D13	<p>Retirou anel vaginal e iniciou métodos contraceptivos de barreira.</p>
D15	<p>Alta</p>

Legenda: D – dia de internamento; TC-CE – tomografia computadorizada crânio encefálica; EEG – eletroencefalograma; RMN-CE – ressonância magnética nuclear crânio encefálica.

lógicos, embora com algumas intercorrências (Quadro I). Foi ainda realizado o estudo de trombofilias, que revelou inibidor lúpico positivo, anticorpos antinucleares positivos (1/320 padrão mosqueado), anticorpo anti- β 2-glicoproteína discretamente elevado, com restante estudo normal, tendo-se estabelecido o diagnóstico de síndrome antifosfolipídica.

Teve alta ao 15º dia de internamento, clinicamente melhorada, força muscular no membro superior direito grau 4 em 5 e membro inferior direito grau 5 em 5;

hipostesia marcada no membro superior direito, ligeira no membro inferior direito; parcialmente autónoma para as atividades de vida diária (NIHSS:2 e mRankin:2); e com os diagnósticos de síndrome antifosfolipídica, trombose dos seios venosos (terços anterior e médio do seio longitudinal superior) com transformação hemorrágica e, como complicação, crise convulsiva tónico-clónica generalizada.

Após a alta manteve terapêutica anticoagulante com varfarina, com razão normalizada internacional (INR)



QUADRO II. Critérios de diagnóstico para síndrome antifosfolipídica

Critérios clínicos de Sydney	<p>1. Trombose vascular: Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão, confirmado por imagem, estudo Doppler ou histopatologia. Exceto a trombose venosa superficial.</p> <p>2. Morbidade durante a gravidez: (a) Um ou mais abortos de feto morfologicamente normal (documentada por ecografia ou por exame direto) após as 10 semanas de gestação. OU, (b) Um ou mais partos prematuros (<34 semanas) de recém-nascidos morfologicamente normais devido a pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia ou insuficiência placentária grave. OU, (c) Três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes das 10 semanas de gestação, com alterações maternas anatómicas ou hormonais e excluídas alterações cromossômicas paternas e maternas.</p>	
Critérios laboratoriais	<p>(a) Inibidor lúpico (b) Anticorpo antiβ2glicoproteína (IgG e IgM) (c) Anticorpo anticardiolipina (IgG e IgM)</p>	<p>Confirmado após um período de 12 semanas Confirmado após um período de 12 semanas Títulos > Percentil 99 Confirmado após um período de 12 semanas Títulos > Percentil 99</p>

Adaptado de: Devreese K, Hoylaerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. Clin Chem. 2010;56(6):930-40.

alvo de 2,5, fisioterapia diária para recuperação dos défices motores e consulta de seguimento em medicina interna, neurologia, neuro-oftalmologia e ginecologia-obstetrícia.

Ao segundo mês após a alta, a doente recorreu à consulta de saúde de adultos na USF para renovação de certificado de incapacidade temporária para o trabalho. Apresentava ligeiro desvio da comissura labial para a esquerda e ligeiro apagamento do sulco nasogeniano direito; hipostesia facial direita ligeira; força muscular no hemicorpo esquerdo 5 em 5; força muscular no hemicorpo direito: 5 em 5 na mão e membro inferior direito e de 4 em 5 no braço e antebraço; hipostesia ligeira do membro superior direito; reflexo cutâneo plantar indiferente à direita e flexão à esquerda (NIHSS:2 e mRankin:1). Estas alterações, por exigirem apoio familiar, foram fatores promotores da resolução dos conflitos familiares existentes entre Maria, o namorado e a mãe e a dinâmica familiar entre estes elementos tornou-se boa.

COMENTÁRIO

O diagnóstico da síndrome antifosfolipídica requer a presença de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial (Quadro II). A avaliação laboratorial deve ser confirmada às 12 semanas e deve limitar-se apenas aos pacientes que preenchem os critérios clíni-

cos, já que foi demonstrada a presença de anticorpos antifosfolipídicos em 1 a 5% da população saudável, sem risco trombótico acrescido.³⁻⁴

Dado o risco pró-trombótico da síndrome antifosfolipídica, a anticoagulação oral é o tratamento de eleição. O tipo, duração e intensidade da terapêutica anticoagulante permanecem questões controversas, sendo necessário averiguar, caso a caso, as vantagens da anticoagulação e os riscos de hemorragia.

A *British Society of Haematology* recomenda um INR alvo de 2,5 para pacientes com trombose venosa associada à síndrome antifosfolipídica e um INR alvo de 3,5 para os doentes com recorrência de eventos trombóticos mesmo sob terapêutica anticoagulante.⁷⁻⁸

O AVC é a forma de apresentação da síndrome antifosfolipídica em 13,5 a 15% dos doentes, com um atingimento predominante da artéria cerebral média, embora qualquer território possa ser afetado.⁵

A trombose dos seios venosos é uma entidade rara,⁵ associada a manifestações clínicas inespecíficas, como a cefaleia (>80%), convulsões (40%), hemiparesia (40%), alteração do estado de consciência (15-20%) e edema da papila (20-30%), o que, aliado à possibilidade de permanecer oculta na TC nas primeiras 24 a 48 horas, torna o seu diagnóstico um verdadeiro desafio.⁹⁻¹⁰

Comparativamente aos adultos e idosos, o AVC em


QUADRO III. Causas e fatores de risco para AVC isquêmico em adolescentes e adultos jovens
Arteriais

<ol style="list-style-type: none"> 1. Dissecção da artéria cerebral 2. Síndrome cerebral vasoconstritivo reversível 3. Doença de Moyamoya 4. Doença das células de Sickle 5. Arteriopatia cerebral transitória da infância 6. Aterosclerose prematura, lipo-hialinose 7. Arteriopatia induzida pela radiação 8. Enxaqueca com aura 9. Uso ilícito de drogas (e.g., cocaína, anfetaminas, ecstasy) 	<ol style="list-style-type: none"> 10. Arteriopatia infecciosa (e.g., varicela, tuberculose, sífilis, vírus da imunodeficiência humana) 11. Arteriopatia inflamatória (e.g., arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, angeíte primária do SNC, poliarterite nodosa, doença de Behçet) 12. Genética (e.g., doença de Fabry, displasia fibromuscular, encefalopatia mitocondrial, hiperhomocisteinemia, neurofibromatose tipo 1)
--	--

Cardíacas

<ol style="list-style-type: none"> 1. Foramen ovale patente 2. Doença cardíaca congênita 3. Endocardite infecciosa e não infecciosa 4. Doença valvular reumática 5. Pós-cirurgia cardíaca ou intervenção coronária percutânea 	<ol style="list-style-type: none"> 6. Arritmia (e.g., fibrilação auricular, síndrome do nódulo sinusal) 7. Tumor cardíaco (e.g., mixoma auricular, fibroelastoma papilar) 8. Enfarte miocárdio recente 9. Cardiomiopatia dilatada
--	---

Hematológicas

<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombocitopenia induzida pela heparina 2. Deficiência da proteína S, proteína C ou antitrombina. Mutações Factor V de Leiden 3. Estado de hipercoagulabilidade adquirido (e.g., cancro, gravidez, anticoncepcionais orais combinados, uso de esteróides anabolizantes e eritropoietina, síndrome nefrótica, síndrome antifosfolipídica) 	<ol style="list-style-type: none"> 4. Doenças hematológicas primárias (e.g., policitemia vera, trombocitopenia essencial, hemoglobinúria noturna paroxística, púrpura trombótica trombocitopénica, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo)
--	--

Adaptado de: Yager PH, Singhal AB, Nogueira RG. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2012: an 18-year-old man with blurred vision, dysarthria, and ataxia. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1450-60.

doentes jovens tem um maior impacto socioeconómico.¹¹ Na trombose dos seios venosos, os fatores de risco para um desfecho desfavorável foram identificados como sendo o sexo masculino, idade >37 anos, coma, perturbação do estado mental, hemorragia intracraniana à admissão, trombose do sistema venoso profundo, infeção do sistema nervoso central e cancro.¹² Destes, identificam-se a perturbação do estado mental e a hemorragia intracraniana à admissão como fatores de risco de mau prognóstico no doente descrito.

O diagnóstico precoce do AVC nos jovens permanece difícil, seja pela ausência de sensibilização ou de fatores de risco, infrequência ou diagnósticos mimetizantes (como a síndrome vestibular, enxaqueca, infeção do sistema nervoso central, tumor cerebral, hipoglicemia, encefalopatia hipertensiva, gastroenterite ou

somatização).¹¹ No entanto, aliado às causas inerentes de AVC nos jovens adultos (Quadro III), a emergência de fatores de risco resultantes da atual epidemia da obesidade leva a uma imperiosa necessidade de sensibilização da equipa de saúde.

Relativamente à história ginecológica e obstétrica, na síndrome antifosfolipídica os métodos contraceptivos de barreira são os únicos que estão recomendados. A síndrome antifosfolipídica não é contraindicação para a gravidez, mas associa-se a complicações, nomeadamente abortos de repetição, prematuridade, insuficiência placentar, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia), eventos trombóticos vasculares e, em casos raros, a síndrome antifosfolipídica catastrófica com coagulação intravascular disseminada e uma



taxa de mortalidade de 50%.¹³ Os anticoagulantes orais, por serem teratogênicos, devem ser substituídos imediatamente após confirmação da gravidez por heparina de baixo peso molecular (HBPM) e ácido acetilsalicílico (AAS) em baixa dose. A probabilidade de a gravidez decorrer com sucesso na ausência de terapêutica é de 30%, 50% se realizada terapêutica única com HBPM e 70% se terapêutica dupla com HBPM e AAS. A HBPM e o AAS deverão ser mantidos até seis semanas após o parto, altura em que pode ser retomada a anticoagulação oral. Nas mães a amamentar, o recém-nascido deve realizar suplementação com vitamina K.¹³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Silva FF, Levy RA, Carvalho JF. Cardiovascular risk factors in the antiphospholipid syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:ID621270.
- Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3147-54.
- Pinto-Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: a review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatol Port*. 2013;38(1):10-8.
- Koniari I, Siminelakis SN, Baikoussis NG, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:101.
- Carecchio M, Cantello R, Comi C. Revisiting the molecular mechanism of neurological manifestations in antiphospholipid syndrome: beyond vascular damage. *J Immunol Res*. 2014;2014:ID239398.
- Vicente I, Fernandes C, Fortuna J, Sá A, Ferreira O, Miraldo M. Síndrome antifosfolipídico. *Med Interna*. 1999;6(4):254-7.
- Henriques CC, Lourenço F, Lopéz B, Panarra A, Riso N. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis: limitations of current treatment strategies. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
- Lim W. Antiphospholipid syndrome. *ASH Education Book*. 2013;2013(1):675-80.
- Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, Allendörfer J, Pabst W, Kaps M, et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol*. 2011;11:69.
- Ducla-Soares JL. *Semiologia médica: princípios, métodos e interpretação*. Lisboa: Lidel; 2007. ISBN 9789727574261
- Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013;81(12):1089-97.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-70.
- Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:ID159124.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Lisa Teresa Moreira
ACeS Tâmega II, Vale do Sousa Sul
E-mail: lisamoreira1@gmail.com

Recebido em 25-03-2016

Aceite para publicação em 29-01-2017

ABSTRACT

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A CASE REPORT

Introduction: Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disorder that increases the risk of thrombosis. It has multiple clinical manifestations, making the diagnosis a challenge.

Case report: A 25 year-old Caucasian woman presented with right frontal headache, radiating to the eyes, with loss of sensation on the right side of the face and flattening of the right naso-labial fold. Computerized tomography of the head did not reveal acute alterations. Loss of sensation on the right side of the body appeared after 48 hours. Computerized tomography revealed thrombosis of the anterior and medial third of superior longitudinal sinus. Further investigation revealed the presence of lupus anticoagulant, antinuclear antibodies (titers of 1/320), and anti- β 2-glycoprotein antibodies confirming the diagnosis of antiphospholipid syndrome.

Comment: Stroke is the first manifestation of the antiphospholipid syndrome in 13.5% to 15% of cases, preferentially affecting the middle cerebral artery. Sinus thrombosis is a rare presentation associated with non-specific symptoms. Early diagnosis of stroke in young people remains difficult. Health providers need to be aware of this syndrome with the increase in risk factors such as obesity among the young.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Antibodies, Antiphospholipid; Stroke; Sinus thrombosis, Intracranial.