

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE ASSOCIADO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM CASO DE ISQUEMIA MEDULAR

José Eduardo Martinez¹, Mariana Zacharias André², Fellipe Mendes Xavier de Oliveira², Marcelo Viciconte Ramalho²

RESUMO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAA) é o conjunto de manifestações clínicas e laboratoriais associadas diretamente ao anticorpo antifosfolípide, como trombocitopenia, trombozes de repetição, abortos recorrentes e detecção de anticorpo anticardiolipina IgA, IgG ou IgM ou anti-Beta-2-glicoproteína I no sangue. A SAA está freqüentemente associada ao Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) o que agrava o quadro clínico lúpico, levando a mielopatias, e mais raramente um quadro de isquemia medular. O relato aqui apresentado se refere à presença de paraparesia por isquemia medular, em paciente com SAA e associada a LES. Paciente R.S.G., 50 anos, sexo feminino, apresentou quadro de fraqueza muscular progressiva ascendente, em membros inferiores, acompanhada de dor e parestesias. O quadro evoluiu para paraparesia, com redução do déficit de sensibilidade. À ressonância nuclear magnética demonstrava sinais de isquemia medular, sem acometimento de SNC. A avaliação laboratorial associada ao quadro clínico sugeriu a presença de SAA e LES.

Descritores: Lupus Eritematoso Sistêmico, Isquemia, Antifosfolípide, Mielopatia.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 2, n. 2, p. 24-26, 2000

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAA) atualmente é considerada como um conjunto de todas as manifestações clínicas e laboratoriais associadas diretamente ao anticorpo antifosfolípide(aa).⁹

A síndrome é caracterizada por trombozes arteriais ou venosas de repetição, abortos recorrentes, trombocitopenia e presença do aa (anticoagulante circulante ou anticardiolipina IgG ou IgM ou anti-β2-glicoproteína I). Outras manifestações menos comuns são: livedo reticular, anemia hemolítica com teste de Coombs positivo, valvulopatias cardíacas e alterações neurológicas como coreia e mielopatia transversa.^{3,4,6,9}

A teoria etiopatogênica mais aceita atribui ao aa a ocorrência das lesões. Admite-se que interferiram no sistema de coagulação, nas etapas dependentes de fosfolípidos, promovendo ativação e agregação plaquetária, assim como ativando a produção de substâncias pró-coagulantes pelo endotélio.⁴

Freqüentemente a SAA está associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e, mais raramente, a outras doenças como artrite reumatóide, infecções, neoplasias e lúpus induzido por drogas.

A associação com LES mostra-se particularmente lesiva para o sistema nervoso central (SNC).¹⁰

A presença de mielopatia no LES é rara, ainda mais rara é a presença de isquemia medular. O caso relatado, refere-se à presença de paraparesia por isquemia medular devido a SAA, em paciente com quadro sugestivo de LES.

RELATO DO CASO

R.S.G, 50 anos, sexo feminino, natural de Votorantim (SP) e procedente de Sorocaba, SP. Refere que há 3 anos começou a apresentar dor e fraqueza simétrica em membros inferiores, acompanhada de parestesias. A dor teve início insidioso e evoluindo progressivamente à intensidade moderada.

A fraqueza muscular se instalou, de forma ascendente, em um período de três meses, atingindo musculatura proximal dos membros inferiores. O quadro foi acompanhado de parestesias em "bota" e déficit de sensibilidade dolorosa e tátil até região inframamária. A paciente negava qualquer outra sintomatologia.

Os antecedentes mórbidos pessoais da paciente revelaram infecções orofaríngeas recorrentes na infância, 2 episódios de abortos espontâneos e crises ocasionais de cefaléia vascular.

Ao exame físico geral apresentava-se em regular estado geral, descorada, hidratada, eupnéica, acianótica, sem gânglios palpáveis. Ausência de anormalidades aos exames de cabeça e pescoço, aparelho respiratório, aparelho cardiovascular e abdômen.

O exame neurológico mostrou lúcido e pensamento coerente. O exame da resposta motora demonstrou paraparesia crural

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - CCMB / PUC-SP

¹ Professor Titular do Departamento de Medicina do CCMB / PUC-SP

² Graduandos do Curso de Medicina

Correspondência: José Eduardo Martinez
Depto de Medicina. Pça Dr. José Ermirio de Moraes, 290, Sorocaba-SP, CEP 18030-230

Recebido em 22/05/2000

Aceito para publicação em 21/11/2000

com predomínio a direita. No exame da resposta sensitiva foi encontrada parestesia de membros inferiores com nível sensitivo até T8, predomínio distal (exame foi realizado com diapasão e agulhas). Verificou-se ainda, déficit sensitivo superficial e profundo, reflexos hiperativos de membros inferiores, predominantemente os reflexos patelar e o aquileu à direita. Não havia sinais de alterações dos nervos cranianos.

Os exames subsidiários iniciais mostraram os seguintes resultados:

1) Hemograma: Eritrócitos 3,78 milhões/mm³; Hemoglobina: 9,5; Hematócrito: 31%; Leucócitos: 15500/mm³ (mielócitos: 0%, bastonetes: 0%, segmentados: 81%, eosinófilos: 5%, linfócitos típicos: 10%, linfócitos atípicos: 1%, basófilos: 0%, monócitos: 3%.) e Plaquetas: 320.000/mm³;

2) Velocidade de Hemossedimentação: 20 mm na 1ª hora;

3) Urina I com leucocitúria de 784.000 células/ mm³ sem outras alterações;

4) Urocultura: *E. coli* sensível à Norfloxacin;

5) Ressonância Nuclear Magnética de Crânio: sem alterações;

6) Ressonância Nuclear Magnética de Coluna Vertebral: sinais de isquemia medular;

7) Pesquisa de proteína específica para Esclerose Múltipla no Líquor céfalo-raquidiano: não compatível;

8) FAN: 1/640 (imunofluorescência indireta em célula HEP-II) padrão pontilhado fino; Anti-Ro: 750 UI, ELISA: 600 UI, C3: 145 (55-120mg/dL), C4: 46,5(20-50mg/dL).

Formulou-se a hipótese de mielite transversa por SAA associado ao LES, sendo introduzida Prednisona 1mg/kg/dia, via oral.

EVOLUÇÃO

A paciente apresentou melhora parcial do quadro, mantendo paraparesia e com redução do déficit de sensibilidade. Um ano após o início, desenvolveu dor torácica, dispnéia intensa com sinais de condensação em base de pulmão direito sendo submetida cintilografia pulmonar, na qual constatou-se déficit de perfusão em base do pulmão direito. Foi diagnosticada Embolia Pulmonar, iniciando-se heparinização seguida de anticoagulação oral com Fenprocumona. O controle do tempo de protrombina foi mantido em 30% (normal até 100%).

Nesta ocasião foi feita a hipótese de SAA, realizando-se nova avaliação laboratorial: VDRL ¼, FTAabs negativo, anticardiolipina IgG alterado (12,4 GPL) e IgA e IgM não reagentes. O FAN se encontrava 1/160 padrão pontilhado e o anti-Ro e anti-DNA nativo negativos. A fração C3: 122mg/dL e fração C4: 31,2.mg/dL. A velocidade de hemossedimentação se manteve em 7mm na 1ª hora.

Durante os três anos seguintes, a paciente apresentou flutuações no quadro neurológico motor e sensitivo, tendo acometimento concomitante de membros inferiores e superiores.

Apresentou diplopia, deficiência na mastigação, articulação de palavras e deglutição. Houve melhora total do quadro após corticoterapia (Prednisona 1 a 2 mg/Kg/dia, por via oral).

A paciente evoluiu mantendo a paraparesia crural e desenvolveu posteriormente Síndrome de Cushing iatrogênica, sendo introduzida azatioprina como poupador de corticóide. Apresenta-se agora em anticoagulação oral, dose regressiva de prednisona e azatioprina 100mg /dia.

DISCUSSÃO

A presença de fenômenos tromboembólicos em um subgrupo de pacientes lúpicos, que se associavam a presença da reação falso positivo sorológico para Lues, chamou a atenção de pesquisadores. Em 1952, um inibidor de coagulação foi descoberto *in vitro* em dois pacientes com LES, que posteriormente, em 1975, recebeu a denominação de anticoagulante lúpico. Embora esta proteína agisse *in vitro* como anticoagulante, ela se associava *in vivo* com eventos trombóticos.¹

No início dos anos 80 outro teste imunológico para detecção do aa foi desenvolvido, o anticorpo anticardiolipina. Atualmente é o exame mais utilizado no diagnóstico desta síndrome.¹

Em 1986 estes achados levaram ao reconhecimento da SAA, que pode ser encontrada em um subgrupo de pacientes com LES ou ser de forma primária.¹

A SAA pode se manifestar no LES por fenômenos tromboembólicos, causando hipertensão pulmonar, lesões valvulares cardíacas, gangrena de extremidades, necrose avascular óssea, perfuração do septo nasal entre outras conseqüências.⁹

A associação LES e SAA parece ser particularmente debilitante para o SNC, manifestando-se por meio de crises convulsivas, déficit neurológico focal, acidente vascular cerebral, enxaqueca, coréia e psicose orgânica.¹

Podem ocorrer também sinais de comprometimento dos pares cranianos com fraqueza da musculatura da face, ptose palpebral, diplopia e neurite do nervo óptico (normalmente associada a mielopatia transversa).⁵ Estas manifestações são atribuídas a microinfartos cerebrais, de origem embólica. Casos de infartos viscerais múltiplos de mau prognóstico têm sido descritos sendo intitulados Síndrome Catastrófica do Anticorpo Antifosfolípide.^{4,7,10}

Descrevemos um caso de paciente do sexo feminino com envolvimento medular caracterizado por paraparesia flácida e assimétrica. A avaliação por imagem revelou sinais de isquemia medular. Na evolução a paciente apresentou um episódio de tromboembolismo pulmonar.

A avaliação laboratorial mostrou linfopenia, hemossedimentação alta, autoanticorpos antinucleares (ANA) positivos e anticardiolipina IgG positiva.

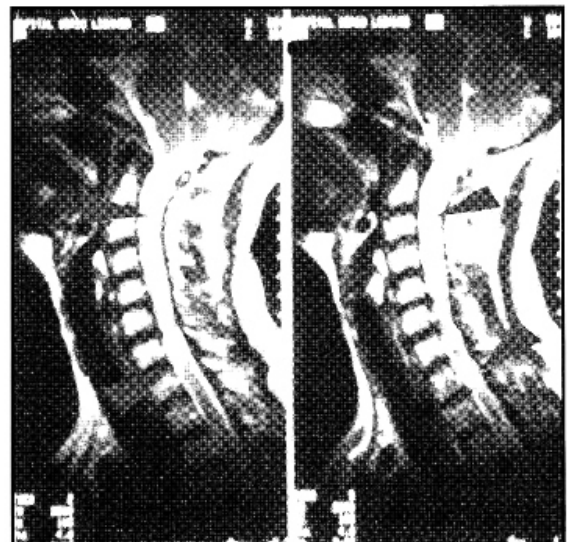


Figura 1- Plano sagital setas demonstram área isquêmica

O quadro clínico é compatível com SAA: isquemia medular, tromboembolismo pulmonar, história de abortos espontâneos de repetição e anticardiolipina IgG positiva. O diagnóstico de LES não pode ser comprovado pelo preenchimento dos Critérios do Colégio Americano de Reumatologia. Mas a presença de linfopenia, velocidade de hemossedimentação e a presença de ANA em títulos de 1/640 nas provas de imunofluorescência indireta é muito sugestiva de LES.

Para fins científicos o diagnóstico de LES baseia-se nos Critérios do Colégio Americano de Reumatologia publicados em 1982. Estes critérios requerem a presença de quatro ou mais características da doença em uma lista de 11 para se classificar um paciente como LES "definitivo".¹¹

Estes critérios tem alguns problemas de difícil solução, tais como impedir casos de lupus com envolvimento renal ou neurológico exclusivo de terem sua classificação confirmada.⁸

Uma abordagem pragmática observada em estudos recentes seria classificar indivíduos que preenchem parcialmente os critérios como Doença Autoimune do Tecido Conectivo Indiferenciado.⁸ Outro estudo recente mostrou que 13% desses pacientes desenvolvem LES em um período de 5 anos.²

Um problema mais importante é o fato que estes critérios foram criados em um contexto de estudos de pacientes com doença estabelecida. Em função do LES ser uma doença cuja evolução típica é o envolvimento periódico de um órgão após o outro, é comum os pacientes apresentarem LES por vários anos antes que os critérios sejam preenchidos.

A demora no diagnóstico desse casos se deve a raridade da manifestação e ao baixo grau de suspeição. O aparecimento isolado de manifestações do SNC em pacientes com doenças autoimunes impõe uma dificuldade adicional ao diagnóstico. Este problema só poderá ser sanado com a introdução de pesquisa de autoimunidade no roteiro deste tipo de atendimento.

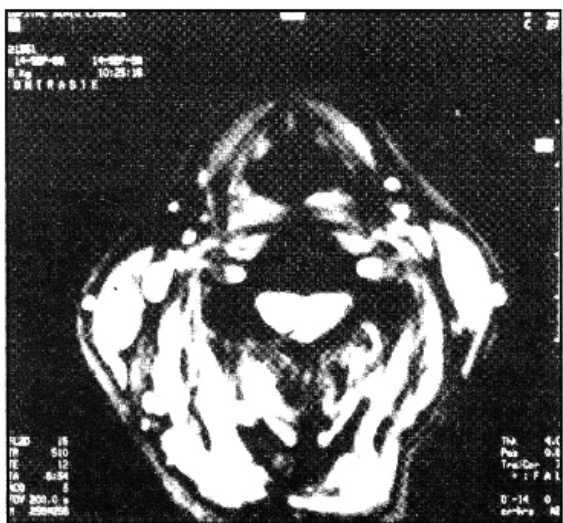


Figura 2 – Plano axial : centro da medula apresenta área isquêmica

SUMMARY

Antiphospholipid Antibody Syndrome associated with Systemic Lupus Erythematosus : a case of medular ischemia

Antiphospholipid Antibody syndrome (APS) is considered to be the set of all clinical features and laboratory findings directly associated with antiphospholipid antibody. It is clinically characterized by repeated thrombosis, thrombocytopenia, recurrent abortion, the presence of antiphospholipid antibody IgA, IgG, or IgM or anti-beta-2-glycoprotein-1 in the blood. APS is frequently associated with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). This situation aggravates SLE clinical status, leading to pulmonary hypertension, valvular heart disease, distal gangrene, nasal septum rupture and central nervous system injury. The presence of myelopathy is rare in SLE and it is more difficult to find medullary ischemia. The case related in this article shows the presence of medullary ischemia leading to paraparesis in a patient with SLE and APS. Patient R.S.G, woman, 50 years old, presented, in 1996, ascending and progressive muscular weakness in distal members besides pain and paresthesia. Later, the clinical status evolved to paraparesis with reduction of the sensibility deficit. The magnetic resonance image showed signs of medullary ischemia. Laboratory evaluation associated with clinical status confirmed the presence of APS and SLE.

KEY WORDS: Antiphospholipid, Systemic Lupus Erythematosus, ischemic, myelopathy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHERSON, R.A.; CERVERA, R. Antiphospholipid syndrome. In: KELLES, HARRIS, SLEDGE. *Textbook of Rheumatology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 1997.
2. ESCHWEGE, V.; DARNIGE, L.; PIETTE, J.C.; BOFFA, M.C. European Forum on Antiphospholipid Antibodies: report on the first meeting, 10-11 October 1997, Hôpital Saint-Louis, Paris. *Lupus*, v.7, n.7, p.439-44, 1998.
3. FRAMPTON, G.; WINER, J.B.; CAMERON, J.S.; HUGHES, R.A. Severe Guillain-Barré syndrome: an association with IgA Anti-cardiolipin Antibody in a series of 92 patients. *J. Neuroimmunol.*, v.19, n.1-2, p.133-9, 1988.
4. HARRIS, E.N.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R. Antiphospholipid Antibody Syndrome In: Mc Carty, D.J.; *Koopman, W.J.* 12^a ed. Philadelphia: Lea B. Ferbigier, v.2. p: 1201-10, 1993.
5. HUGHES, G.R. Hughes' syndrome: the antiphospholipid syndrome. A historical view. *Lupus*, v.7, Suppl.2, p.S1-4, 1998.
6. LAVALLE, C.; PIZARRO, S.; DRENKARD, C. Transverse Myelitis: a manifestation of Systemic Lupus Erythematosus strongly associated with Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Rheumatology*, n. 17, p.34, 1999.
7. PIETTE, J.C. Towards improved criteria for the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, v.7, Suppl.2, p.149-57, 1998.
8. SABET, A.; SIBBITT, W.L. JR; STIDLEY, C.A.; DANSKA, J.; BROOKS, W.M. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke*, v.29, n.11, p.2254-69, 1998.