

Coexistência de duas causas de hipercoagulabilidade – caso clínico

Coexistence of two causes of hipercoagulability – case report

Filipa Malheiro*, Eugénia Santos**, Rita Mendes*, Isabel Gaspar***, Isabel Madruga***, Pedro Abecasis§

Resumo

Os autores descrevem o caso de uma doente de 38 anos, com antecedentes de hipertensão gestacional e dois episódios de trombose venosa profunda em diferentes territórios dos membros inferiores, artralguas das mãos, enxaqueca e fenómeno de Raynaud. A investigação etiológica revelou ANA positivo com padrão homogéneo (1/320), anticorpos anti-DNA positivo, um défice transitório da proteína S, anticorpos anti-cardiolipina positivos (valores moderadamente elevados a muito elevados de IgG em duas determinações), anticorpos anti- β 2-glicoproteína I positivo e estudo genético compatível com o estado de portadora da mutação G20210A da protrombina. Os autores discutem os critérios de síndrome antifosfolípida e de síndrome antifosfolípida primária versus secundária, a coexistência com outras alterações da coagulação e sua terapêutica.

Palavras chave: trombofilia, trombose venosa profunda, síndrome antifosfolípida, mutação G20210A da protrombina

Abstract

The authors describe the clinical case of a 38-year-old woman with history of high blood pressure during pregnancy, two episodes of deep vein thrombosis in different territories of the lower limbs, hand arthralgia, migraine and Raynaud's phenomenon. The aetiological investigation revealed positive antinuclear antibodies with homogeneous pattern (1/320), positive anti-DNA antibodies, transitory protein S deficiency, positive anticardiolipin antibodies (moderate and high levels of IgG on two occasions), positive anti- β 2-glycoprotein I antibodies and genetic study compatible with heterozygosity for the prothrombin G20210A mutation. The authors discuss the antiphospholipid syndrome and the primary versus secondary antiphospholipid syndrome criteria, the coexistence of other coagulation disorders and their treatment.

Key words: Thrombophilia, deep vein thrombosis, antiphospholipid syndrome, prothrombin G20210A mutation.

Introdução

A coexistência de duas causas de hipercoagulabilidade é um achado pouco frequente na prática clínica. Dada a relativa elevada frequência da mutação G20210A da protrombina nos doentes com tromboses venosas profundas, tem-se discutido a contribuição da associação entre esta mutação e a síndrome antifosfolípida nos fenómenos trombóticos dos doentes com esta síndrome.

Caso clínico

Uma mulher de 38 anos com história de dois episódios de flebotrombose dos membros inferiores, o último dos quais sob anticoagulação, foi enviada à Consulta de Medicina para investigação de provável trombofilia.

Tratava-se de uma doente com história de HTA (hipertensão arterial) durante as duas únicas gestações, que foram de termo. O primeiro episódio de flebotrombose ocorreu no membro inferior esquerdo, aos 25 anos. Ainda durante o internamento ocorreu novo episódio de flebotrombose no membro inferior contralateral. Na altura foi feito estudo da coagulação no Hospital de Santa Cruz, tendo então sido concluído tratar-se de défice de proteína S.

Durante cerca de 7 anos cumpriu terapêutica com varfarina, que interrompeu por indicação médica. Até à data da primeira consulta não tinham ocorrido novos fenómenos trombóticos. Posteriormente e durante

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

§Director do Serviço de Medicina I

Serviço de Medicina I do Hospital Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 06.04.04

Aceite para publicação a 15.11.04

o seguimento em consulta desenvolveu artralguas das metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, sem evidência de artrite, fenómeno de Raynaud e cefaleias tipo enxaqueca.

Dos antecedentes familiares salienta-se uma irmã com enfarte agudo do miocárdio aos 34 anos, sem outros antecedentes familiares de fenómenos trombóticos.

Ao exame objectivo há a salientar obesidade e valores de tensão arterial no limite superior do normal.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados, o hemograma, tempos de coagulação (APTT e TP), bioquímica, urina II, VS e PCR mantiveram-se sempre dentro dos valores normais. Do estudo imunológico, os anticorpos anti-nucleares (ANA) tiveram numa determinação o valor 1/320 com padrão homogéneo e nas restantes determinações 1/160, os anticorpos anti-DNA nativo foram numa única determinação por ELISA de 101,4 U/ml (VR<20 U/ml), os anticorpos anti-cardiolipina IgG foram de 20,9U e 61,9U (VR<15U) em duas determinações separadas em mais de seis semanas e IgM de 18U (VR<10U) numa determinação, assim como os anticorpos IgG anti- β 2-glicoproteína I que foram de 27,3/U (VR<10/U). O restante estudo imunológico, nomeadamente outros auto-anticorpos, incluindo o anticoagulante lúpico, imunocomplexos circulantes e valores de complemento foram persistentemente normais. Foi repetido o estudo de coagulação, tendo-se verificado a ausência de défice de proteína S e a presença de heterozigotia para a mutação G20210A da protrombina.

A doente mantém-se sem evidência de novos fenómenos trombóticos e a fazer terapêutica com antiagregação plaquetária, tendo recusado terapêutica com anticoagulante oral.

Discussão

A síndrome antifosfolípida foi primeiramente atribuído à associação clínica entre a presença de anticorpos antifosfolípidos e uma síndrome de hipercoagulabilidade.¹

A doente apresentada no caso clínico preenche os critérios actualmente aceites para o diagnóstico de síndrome antifosfolípida (SAF) (*Quadro I*), uma vez que teve dois episódios de trombose venosa profunda e, em duas determinações separadas em mais de seis semanas, valores de anticorpos Ig G anti-cardiolipina moderadamente elevados a muito elevados.^{2,3}

QUADRO I

Critérios para a Classificação da Síndrome Antifosfolípida*

Critérios Clínicos

- 1 ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos
- 1 ou mais mortes não explicadas de fetos morfologicamente normais com mais de 10 semanas de gestação
- 1 ou mais partos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais com 34 ou menos semanas de gestação
- 3 ou mais abortos consecutivos, espontâneos e não explicados com menos de 10 semanas de gestação

Critérios Laboratoriais

- Anticorpos anti-cardiolipina Ig G ou Ig M em níveis moderadamente elevados a muito elevados em 2 ou mais ocasiões separadas em pelo menos 6 semanas[§]
- Anticoagulante lúpico em 2 ou mais ocasiões separadas em, pelo menos, 6 semanas

*Para a sua classificação definitiva é necessária a presença de pelo menos um critério clínico e um laboratorial

[§]O limite para a distinção entre valores moderadamente elevados a muito elevados e valores baixos dos anticorpos anti-cardiolipina não está *standardizado*. Muitos laboratórios consideram 15-20U como o limite entre os valores baixos e moderados, outros definem-no como o percentil 99 dos níveis de anticorpos anti-cardiolipina numa população normal ou 2,0 a 2,5 vezes o valor da mediana dos anticorpos anti-cardiolipina. Até haver consenso internacional qualquer uma destas definições é aceitável.²

O SAF pode ser primário ou secundário. Os doentes com SAF primário têm as características e cumprem os critérios para SAF. No entanto, alguns destes doentes podem ter algumas das manifestações clínicas de lúpus eritematoso sistémico (LES). Para a sua classificação como primário é contudo necessária a exclusão de LES.^{4,5}

Cerca de 30% dos doentes com LES têm anticorpos antifosfolípidos e, destes, 30 a 40% cumprem os critérios para SAF.⁵ As formas primária e secundária têm um espectro clínico praticamente idêntico, embora se tenha observado, associado ao LES, maior frequência de doença cardíaca valvular, anemia hemolítica auto-imune, neutropenia e valores mais baixos da fracção C4 do complemento.^{4,5} Foi neste sentido que foram propostos critérios para a exclusão de SAF primário (*Quadro II*).

A doente apresentada tem alguma sintomatologia sugestiva de LES, nomeadamente as artralguas e fe-

nómeno de Raynaud que, no entanto, estão descritos no SAF primário.⁴ Apesar da presença de anticorpos anti-DNA ser numa única determinação de 101,4 U/ml o método utilizado foi ELISA, e também estes valores podem ser positivos no SAF primário se usado o método ELISA.⁴

Apesar da evolução de SAF primário para LES ser rara, pode ser necessário o seguimento dos doentes durante 10-20 anos com doseamentos regulares de anticorpos anti-DNA e de complemento para exclusão desta evolução.^{4,5,7,8}

Associadas à presença de anticorpos antifosfolípidos podem ocorrer alterações nos restantes mecanismos anticoagulantes naturais e que, portanto, contribuem para os fenómenos trombóticos que surgem nesta síndrome.⁵ Uma destas alterações é a diminuição dos níveis de proteína S livre. A proteína S pode estar unida à proteína plasmática C4b ou aparecer na sua forma livre, que é a forma activa. Os mecanismos propostos para a sua diminuição sérica são, por um lado, o aumento de afinidade para a C4b que estaria aumentada por esta fracção do complemento ser uma proteína de fase aguda e, por outro, a capacidade de ligação aos próprios anticorpos antifosfolípido.^{5,9} É, muito provavelmente, neste contexto que se verificou na doente apresentada o défice transitório de proteína S.

A mutação G20210A da protrombina está presente em cerca de 2% da população e em 6% dos doentes com história familiar de trombose venosa profunda.¹⁰ O motivo pelo qual os portadores desta mutação têm risco aumentado de fenómenos trombóticos parece ser o valor mais elevado dos níveis séricos da protrombina.¹¹⁻¹³ Esta hipótese tem, no entanto, sido contestada por alguns autores.¹⁴

Em vários estudos realizados a frequência da mutação G20210A da protrombina não é maior nos doentes com SAF.^{11,15-17} Quer isto dizer que esta mutação não parece exercer um papel major na ocorrência de tromboses venosas nos doentes com estas duas causas de hipercoagulabilidade.¹⁷ No entanto, um estudo recente veio demonstrar um acréscimo de risco de trombose venosa profunda de 20 a 30 vezes nos doentes com coexistência desta mutação da protrombina e doentes com SAF secundário ao LES.¹⁸

Um dos mecanismos propostos para a ausência de maior risco de fenómenos trombóticos apesar da coexistência destas duas causas de hipercoagulabilidade seria pela presença de anticorpos antiprotrombina,

QUADRO II

Critérios de exclusão de SAF primário segundo J Ch Piette*⁶

Eritema malar
Lesões cutâneas de lúpus discóide
Úlceras orais
Artrite
Pleurite
Pericardite
Proteinúria > 0,5 g/dia
Linfopenia < 1000/ml
Anticorpos anti-DNA nativo§
Anticorpos anti-ENA
Anticorpos anti-nucleares > 1/320
Terapêutica com fármacos que induzam SAF

*A presença de qualquer um dos critérios não é compatível com o diagnóstico de SAF primário

§Determinados por rádio-imunoensaio ou imunofluorescência com *Crithidia*

que são comuns nos doentes com anticorpos antifosfolípido e que, portanto, seriam “protectores” nos doentes portadores desta mutação da protrombina.¹¹

A terapêutica com anticoagulação está indicada para prevenção de fenómenos trombóticos recorrentes nos doentes com SAF.^{5,6,13} A recorrência estimada nos doentes que suspenderam a terapêutica é de 50% ao fim de dois anos e de 78% ao fim de oito anos.¹⁹ Não está ainda estabelecida a duração de anticoagulação oral a que estes doentes se devem submeter; deve, no entanto, ser de longa duração. Está ainda por esclarecer o valor ideal de INR.² Da pesquisa bibliográfica realizada, não há igualmente dados relativamente à terapêutica que os doentes com estas duas causas de hipercoagulabilidade devem fazer, para além das indicações para cada uma das causas isoladamente.

A procura da presença da mutação G20210A da protrombina nos familiares de indivíduos homocigóticos ou heterocigóticos para esta mutação é útil, sobretudo para identificação dos que poderão beneficiar de profilaxia antitrombótica durante a exposição a factores de risco transitórios.¹³

Este caso clínico parece pois mostrar, ao contrário do que seria de esperar, que a coexistência de duas causas de hipercoagulabilidade, além de ser um acha-

do pouco frequente na prática clínica actual, nem sempre parece condicionar um risco aumentado de fenómenos trombóticos. ■

Bibliografia

1. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13: 486-489.
2. Jerrold SL, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
3. Font J, Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Jiménez S, Ingelmo M. Síndrome antifosfolipídico In *Guías Clínicas de Diagnóstico Y Tratamiento de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas*. Clinic Barcelona Hospital Universitari 2001: 25-39.
4. Asherson RA, Cervera R, Lie JT, Lahita RG (ed.). The Antiphospholipid Syndromes In *Systemic Lupus Erythematosus*. Academic Press 1999: 829-870.
5. Muñoz FJ, Reverter JC, Cervera R, Font J. Síndrome Antifosfolipídico In *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas*. Menarini 1998: 121-137.
6. Piette JC, Wechsler B, Frances C et col. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1802-1804.
7. Meyer O, Piette JC. Syndrome des antiphospholipides In *Maladies et Syndromes Systémiques*. Médecine-Sciences Flammarion 2000: 369-396.
8. Mujic F, Cuadrado MJ, Lloyd M et coll. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1589-1592.
9. Greaves M. Antiphospholipid Syndrome: State of the Art with emphasis on Laboratory Evaluation. *Haemostasis* 2000;30(2):16-25.
10. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88: 3698-3703.
11. Galli M, Finazzi G, Duca F, Norbis F, Moia M. The G1691A mutation of factor V, but not the G20210A mutation of factor II or the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase genes, is associated with venous thrombosis in patients with lupus anticoagulants. *British Journal of Hematology* 2000;108: 865-870.
12. Menno V, Huisman, Rosendaal F. Thrombophilia. *Current Opinion in Hematology* 1999;6: 291-297.
13. Nguyen A. Prothrombin G20210A Polymorphism and Thrombophilia. *Mayo Clinic Proc* 2000;75:595-604.
14. Frenkel EP, Bick RL. Prothrombin G20210A gene mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocytopenia and thrombohemorrhagic manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1999;25: 375-386.
15. Bertolaccini ML, Atsumi T, Hunt BJ, Amengual O, Khamasta MA, Hughes GR. Prothrombin Mutation is not Associated with Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Thromb Haemost* 1998;80: 202-203.
16. Ames PRJ, Marmaglione M, Tommasino C, Bossone A, Iannaccone L, Brancaccio. Impact of plasma homocysteine and prothrombin G20210A on primary antiphospholipid syndrome. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001; 12: 699-704.
17. Bentolila S, Ripoll L, Drouet L, Crassard I, Tournier-Lasserre, Piette JC. Lack of association between Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and the Recently Described Thrombophilic 3'-untranslated Prothrombin Gene Polymorphism. *Tromb Haemost* 1997;78: 1415-1421.
18. Brouwer JL, Bijlm M, Veerger NJ, Kliun-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2002;104(1):143-148.
19. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-692.