

ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES EM 66 PACIENTES COM INFARTO CEREBRAL ENTRE 15 E 40 ANOS

JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA NETO*, ANTONIO C. SANTOS**,
SORAIA R. CABETTE FÁBIO***, AMÉRICO C. SAKAMOTO****

RESUMO - Os anticorpos antifosfolípides (aFLs) constituem grupo heterogêneo de imunoglobulinas que tem sido relacionado com alterações na coagulabilidade. Indivíduos com títulos elevados teriam maior probabilidade de desenvolver trombozes de repetição, tanto arterial como venosa, e por conseguinte infarto cerebral (IC). Os testes para detecção mais utilizados em estudos clínicos são o inibidor lúpico e a anticardiolipina. Têm-se relatado maiores percentuais de positividade nesses testes em pacientes jovens com IC. Neste estudo procuramos investigar a prevalência desses anticorpos em pacientes com IC entre 15 e 40 anos em nosso Serviço. Examinamos 66 pacientes para presença de aFLs e obtivemos 16,65% de resultados positivos. Confirmamos diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide primária em três (4,55%) casos. Concluímos que a pesquisa de rotina para aFLs em pacientes jovens com IC está indicada neste grupo de pacientes, mas correlacioná-los com o episódio isquêmico nem sempre é possível.

PALAVRAS-CHAVE: infarto cerebral, anticorpos antifosfolípides, hipercoagulabilidade.

Antiphospholipid antibodies in 66 patients with cerebral infarction between 15 and 40 years old

ABSTRACT - The antiphospholipid antibodies (aPLs) are a heterogenous group of immunoglobulins that have been related with alterations in blood coagulability in recent years. Patients with elevated titers of these antibodies have a high probability to develop thrombotic events, including cerebral infarct (CI). The tests currently used to detect these antibodies are the lupus anticoagulant and ELISA for anticardiolipin antibodies which have a larger proportion of positivity among young patients with CI. In our study we tested 66 patients with cerebral infarcts whose ages ranged from 15 to 40 years for the presence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. The results showed that eleven (16.65%) patients were positive for aPLs and three (4.55%) of them fulfilled the diagnostic criteria for primary antiphospholipid syndrome. These data point out to the importance of investigating aPLs in young patients with CI and its high prevalence in this group compared with healthy population.

KEY WORDS: antiphospholipid antibodies, cerebral infarcts, hypercoagulation states.

A importância de estados protrombóticos na etiologia dos infartos cerebrais (IC) em jovens encontra-se bem definida¹²⁻¹⁴. Os anticorpos antifosfolípides (aFLs), incluindo o inibidor lúpico (IL) e a anticardiolipina (aCL), constituem uma família heterogênea de imunoglobulinas que ocupa lugar de destaque entre as etiologias de IC causados por hipercoagulabilidade. Pacientes com títulos elevados destes anticorpos apresentam trombose de repetição, perdas fetais, trombocitopenia e várias síndromes neurológicas, sendo as manifestações isquêmicas cerebrais as mais importantes. Poucas informações encontram-se disponíveis acerca da prevalência dos aFLs em indivíduos sãos¹². Os dados disponíveis no nosso país são escassos e provêm de populações selecionadas de pacientes.

*M.D., Professor Adjunto Doutor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará; **M.D., Professor Assistente de Neurorradiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP); ***M.D., Médica Assistente do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP/USP; ****M.D., Professor Associado do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP/USP. Aceite; 13-maio-1996.

Baseados nessas observações delineamos este estudo com objetivo de averiguar a prevalência de aFLs em uma população de pacientes jovens com infarto cerebral e estabelecer entre os "positivos" quais preenchem critérios diagnósticos da síndrome do anticorpo antifosfolípide primária (SaFLP).

CASUÍSTICA E MÉTODO

Realizamos testes para detecção de aFLs em 66 pacientes com infarto cerebral entre 15 e 40 anos; 48 (72,75%) destes fizeram tanto pesquisa de IL como de anticorpo aCL. Todos os pacientes foram submetidos a protocolo de investigação que incluiu, além das análises laboratoriais de rotina, os seguintes exames: ecodopplercardiograma transtorácico, ultra-sonografia de carótidas e tomografia computadorizada de crânio. Angiografia cerebral e dosagens de anticoagulantes naturais (proteínas C e S; antitrombina III) foram solicitados em pacientes com diagnóstico indeterminado após a aplicação do protocolo básico. Quarenta e um (62,10%) pacientes foram submetidos a angiografia cerebral.

O diagnóstico laboratorial do IL, inibidor lúpico, em nosso Serviço foi confirmado pelo teste de inibição da tromboplastina tecidual (ITT), em pacientes com tempo de tromboplastina parcial ativado (TPA) elevado. Determina-se neste ensaio de coagulação a relação T_p / T_c (tempo do paciente sobre tempo do controle). Se esta relação for igual ou superior a 1,3 presume-se a presença do IL. A pesquisa do anticorpo aCL foi realizada por método imunológico, utilizando-se a técnica de ELISA, com antígeno cardiolíplina de coração bovino e imunoglobulina anti-humana (IgG e IgM) de carneiro [Sigma Chemical Co.: C-1649 (Lote 39F8350)]. Pormenores da padronização desta técnica no HCFMRP/USP foram publicados por Costa et al.¹¹. Os resultados foram considerados positivos quando o índice de ligação específica do soro do paciente sobre o índice de referência da mistura normal ("pool" de 100 amostras) for maior ou igual a 5,0.

O diagnóstico da SaFLP, síndrome do anticorpo antifosfolípide primária, obedeceu critérios propostos por Hughes et al.¹⁹ que estabeleceram a presença de no mínimo uma manifestação clínica maior (abortos de repetição, trombose arterial ou venosa, trombocitopenia) e um teste laboratorial positivo para confirmação da hipótese.

RESULTADOS

Dos 66 pacientes examinados para detecção de aFLs, 11 (16,65%) apresentaram resultado positivo em pelo menos um dos testes (Fig 1). Quinze pacientes apresentaram resultados inconclusivos (valores limítrofes).

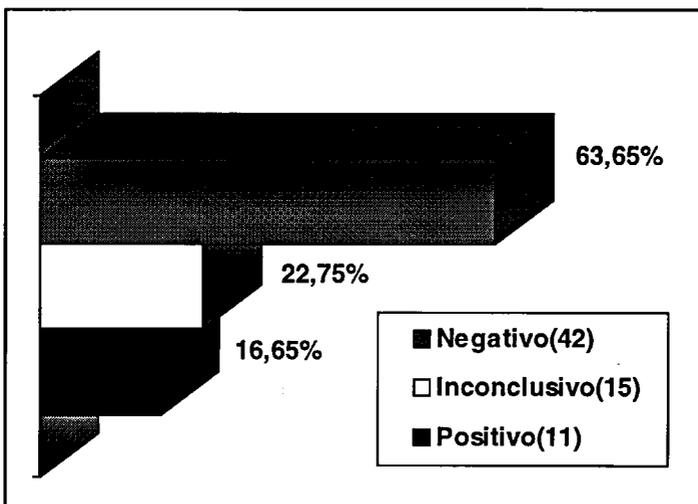


Fig 1. Resultado da pesquisa de aFLs em 66 pacientes

Tabela 1. Pacientes com resultado positivo na pesquisa de aFLs (11 casos)

Paciente	Idade no ictó (anos)	Positivo	Angiografia	Diagnóstico
1. ASR	36	IL	Normal	Lacunar
2. DM	38	IL	Moyamoya	Moyamoya
3. NGS	27	IL + aCL	XXX	LES*
4. MGDS	40	IL	XXX	Lacunar
5. MLS	25	IL	Trombose+Vasculite	SaFLP**
6. HAS	36	aCL	XXX	SaFLP**
7. MAM	30	aCL	Trombose	SaFLP**
8. GFV	15	aCL	XXX	Poliarterite Nodosa
9. JRM	37	aCL	XXX	Cardioembólico
10. RR	17	aCL	Arterite	LES*
11. WSS	29	aCL	Normal	Cardioembólico

*LES, Lúpus Eritematoso Sistêmico; **SaFLP, Síndrome do aFL Primária.

Dentre os 11 pacientes com resultados positivos na pesquisa de aFLs tivemos 3 (4,55%) casos diagnosticados de SaFLP (Tabela 1). Os três pacientes eram do sexo feminino. A primeira paciente tinha amaurose, hipertensão severa e desenvolveu infarto fronto-parietal esquerdo com transformação hemorrágica. Apresentou IL positivo em várias amostras. A segunda tinha abortamento habitual, dispnéia aos esforços e relato de IC prévio por trombose da carótida interna esquerda. Evoluiu para óbito após novo ictó e o resultado positivo do aCL só foi confirmado post-mortem. Na necropsia, além de infartos cerebrais antigos e recentes, apresentava cardiopatia isquêmica não-aterosclerótica. A terceira paciente tinha hipertensão arterial leve e aCL positivo quando desenvolveu infarto cerebral parietal direito, sem outras queixas clínicas ou qualquer outro dado positivo após a aplicação do protocolo.

DISCUSSÃO

Os aFLs são um grupo heterogêneo de imunoglobulinas, incluindo o IL e a aCL, que estão relacionadas a alterações da coagulação no sentido protrombótico^{14,25}. Os mecanismos que proporcionam este aumento na coagulabilidade ainda não foram completamente esclarecidos. Ferro et al.¹³ relataram desordem no sistema fibrinolítico que seria provocada por elevação da atividade sérica do inibidor do plasminogênio ativado. Esta interferência na ação do plasminogênio prejudicaria a fibrinólise e criaria condições para o estado de hipercoagulabilidade.

Evidências acumuladas na última década confirmaram a associação de títulos elevados de aFLs com trombozes de repetição, abortamento habitual¹¹, trombocitopenia e grande variedade de síndromes neurológicas, sendo as "isquemias cerebrais" mais frequentemente relatadas^{8-10,12,17,18,22,24,27}. As complicações neurológicas que mais se associam aos aFLs, além dos infartos cerebrais e isquemias oculares, são: demência, migrânea, coréia, mielite transversa, e síndrome de Guillain-Barré, dentre outros (como: epilepsia, amnésia global transitória)^{8,22}. Beynon & Walport⁷ relataram maior incidência de lesões valvulares cardíacas em grupos de pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) e altos títulos de aCL, mas o papel específico dos aFLs na patogênese de lesões orovalvulares em populações não selecionadas de indivíduos com altos títulos destas imunoglobulinas ainda permanece indeterminado.

Quanto aos ensaios de coagulação empregados na detecção do inibidor lúpico, Tripplett²⁸ relatou que o tempo de tromboplastina parcial ativado é o teste de "screening" mais apropriado. Na detecção do anticorpo anticardiolipina, através de método imunológico com técnica de ELISA, utiliza-se a padronização de Harris¹⁶.

O primeiro relato da associação de aFLs com infarto cerebral em pacientes jovens foi feito por Hart et al.¹⁷. Após este relato inicial uma grande série de publicações tem fortalecido esta correlação¹⁸. Estudos de revisão relatam que os aFLs seriam um fator importante em 10% dos acidentes vasculares cerebrais¹². Entretanto, Brey et al.⁹ detectaram títulos aumentados de aFLs em 46% de pacientes jovens com infarto cerebral e relatam ainda que este grupo tinha história mais frequente de múltiplos eventos. Briley et al.¹⁰ já haviam previamente detectado o inverso, ou seja, 31% dos pacientes aFLs positivos tinham algum tipo de comprometimento neurológico (migração, demência e IC, entre outras). Na nossa série de 66 pacientes testados para detecção de aFLs, 11 (16,65%) apresentaram positividade em pelo menos um exame (IL ou aCL). Estes resultados não foram tão espetaculares quanto os de Brey et al.⁹, mas são similares aos de Nencini et al.²⁴ que encontraram 18%. No nosso país, Tinone & Scaff²⁷ relataram 11,8% de testes positivos em 85 pacientes com IC entre 14 e 45 anos. Nossos resultados sugerem "screening" de rotina para aFLs em pacientes jovens com IC, mesmo considerando a prevalência de 16,65% baixa se comparada a outros dados da literatura, porque resultados de estudos populacionais em indivíduos são com menos de 50 anos apontam prevalência de apenas 2 a 5%¹².

Diagnosticamos síndrome do anticorpo antifosfolípide primária em três casos, ou seja, em 4,55% dos testados. A literatura já documentou número suficiente de casos para nos garantir a utilização do termo síndrome do anticorpo antifosfolípide primária^{15,19}. Pacientes com títulos elevados de aFLs associados a clínica de trombose de repetição (arterial ou venosa), abortamento habitual e trombocitopenia, que não apresentam critérios suficientes para o diagnóstico de LES ou de outras collagenoses, passaram a receber diagnóstico de SaFLP. Entretanto, observa-se que apenas pequeno número de indivíduos com pesquisa para aFLs positiva seria alvo de perda fetal de repetição, de trombose e de trombocitopenia. Logo, a presença de positividade nos testes para presença de aFLs não nos autoriza a fazer diagnóstico de SaFLP, se a clínica não for sugestiva. A aplicação de critérios bem definidos no diagnóstico de SaFLP exige grande rigor para tornar possível comparar os resultados dos vários estudos^{1,15}. Hughes et al.¹⁹ propuseram que seria necessário ao menos um aspecto clínico e um sorológico (8 semanas após a manifestação aguda) para o diagnóstico. O teste laboratorial deve ser repetido no mínimo mais uma vez para confirmação diagnóstica. Utilizamos estes critérios para fazer o diagnóstico dos nossos casos, conforme descrito.

Tivemos ainda testes positivos em dois pacientes com LES e em outro com poliarterite nodosa. Harris et al.¹⁵ relataram que no LES tem-se encontrado 15 a 40% de casos com elevação dos títulos de aFLs. Asherson et al.⁵ relataram que nesses casos múltiplos infartos são comuns, seguidos de demência. Encontramos na literatura descrição de títulos aumentados de aFLs em pacientes com outras doenças do colágeno¹², mas não na poliarterite nodosa. Em 5 pacientes positivos para aFLs não conseguimos estabelecer relação de causa-efeito entre os anticorpos e o infarto. Dois eram hipertensos com infarto lacunar e outros dois apresentavam fontes potenciais de cardioembolia. O último tinha diagnóstico de moyamoya.

Asherson & Cervera⁴ descreveram uma série de lesões cutâneas frequentemente encontradas na SaFLP que incluem: livedo reticular, tromboflebite, infarto cutâneo, gangrena digital, ulcerações, lupus discóide, papulose atrófica maligna, dentre outras. Ainda neste contexto teríamos a síndrome de Sneddon que é uma associação de livedo reticular generalizado e lesões cerebrovasculares obstrutivas. Esta doença evolui com episódios isquêmicos cerebrais sucessivos e a etiopatogenia é obscura. Vários autores estabeleceram correlação entre esta doença e a presença de aFLs^{20,27}. Outros autores não confirmaram esta relação^{26,29}. Não constatamos esta associação na nossa série.

Com relação aos achados angiográficos na SaFLP o "Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group" (APASS)² relatou alterações em 49% dos exames, com maior parte dos estudos mostrando alterações trombóticas e apenas raramente lesões do tipo vasculite. Resultados recentes deste mesmo grupo¹ confirmaram um risco aumentado para o primeiro evento também em pacientes idosos com títulos altos de aFLs, confrontando assim conclusões de trabalhos anteriores. Este grupo concluiu ainda que a associação dos aFLs com IC seria comparável à associação de IC com hipertensão arterial. Os resultados deste estudo enfatizam a necessidade de estudos prospectivos para estabelecer claramente a história natural de indivíduos com títulos altos de aFLs.

No que se refere ao tratamento, existe muita especulação quanto à eficácia de grande variedade de esquemas terapêuticos. Como consequência dos mecanismos de hipercoagulabilidade permanecerem parcialmente obscuros, existe espaço para utilização de esquemas com base meramente empírica⁶. Lockshin²³ preconiza o uso de aspirina para doença de pequenos vasos, incluindo a doença cerebral difusa, e para oclusões venosas menores. O warfarin (cumarínico) é a droga de escolha para oclusões arteriais e obstruções venosas maiores. O mesmo autor²³ comentou sobre o uso de corticosteróides e opta por empregá-los apenas nos casos com evidência clínica de LES ou com sintomas "lupus-like".

Em resumo, nossos resultados mostram: [1] a pesquisa destes anticorpos deve ser obrigatória em todo paciente jovem com IC, mesmo porque já se encontra bem estabelecida a relação de aFLs com risco elevado de recorrência dos eventos tromboembólicos²¹, tornando fundamental o diagnóstico precoce para condutas profiláticas imediatas; [2] o percentual de positividade (16,65%) encontrado foi significativo, se comparado a prevalência de aFLs na população geral¹² mas ficou longe de reproduzir os 46% relatados por Brey et al.⁹; [3] a SaFLP é etiologia importante de IC em pacientes jovens (4,55%) e devemos pensar nesta hipótese nos casos de trombose de repetição (múltiplos infartos), abortamento habitual, plaquetopenia, dentre outras manifestações pouco usuais (cutâneas, demência) que se associem a IC.

REFERÊNCIAS

- Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-488.
- Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-1273.
- Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993;24(Suppl. I):1120-1123.
- Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *J Invest Dermatol* 1993;100(Suppl. 1):S21-S27.
- Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vazquez J-J, Chan O, Baguley E, Hughes GRV. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:391-399.
- Babikian VL, Levine SR. Therapeutic considerations for stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(Suppl I):I33-I37.
- Beynon HLC, Walport MJ. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular disease. *Br Heart J* 1992;67:281-284.
- Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:833-850.
- Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-1195.
- Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989;25:221-227.
- Costa HLFF, De Moura MD, Ferriani RA, Anceschi MIS, Barbosa JE. Prevalence of anti-cardiolipin antibody in habitual aborters. *Gynecol Obstetr Invest* 1993;36:221-225.
- Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clin* 1992;10:125-143.
- Ferro D, Quintarelli C, Rasura M, Antonini G, Violi F. Lupus anticoagulant and the fibrinolytic system in young patients with stroke. *Stroke* 1993;24:368-370.
- Greaves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:433-439.
- Harris EG, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibody syndrome. In McCarty TJ (ed). *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Ed 12. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:1201-1212.
- Harris EN. Serological detection of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(Suppl I):I3-I6.
- Hart RG, Miller VT, Coull BM, Brill V. Cerebral infarction associated with lupus anticoagulants: preliminary report. *Stroke* 1984;15:114-118.
- Hess D.C. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(Suppl I): 123-128.

19. Hughes GRV, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Reumatol* 1986;13:486-489.
20. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Kushebaeva AE, Gracheva LA. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurology* 1990;40:464-467.
21. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S, on behalf of the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23(Suppl 1):I29-I32.
22. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-1189.
23. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-247.
24. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992;23:189-193.
25. Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin Arthrit Rheum* 1990;20:81-96.
26. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, Sepp N, Birbamer GG, Fritsch PO, Aichner FT. Sneddon's syndrome: diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients. *Stroke* 1993;24:685-690.
27. Tinone G, Scaff M. O papel dos anticorpos antifosfolípides nos acidentes vasculares cerebrais. *Neurociências* 1994;2:3-7.
28. Triplet DA. Coagulation assays for the lupus anticoagulant: review and critique of current methodology. *Stroke* 1992;23(Suppl 1):I11-I4.
29. Zelger B, Sepp N, Schmid KW, Hintner H, Klein G, Fritsch PO. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol* 1992;23:668-675.