

Síndrome de Sneddon: relato de caso e revisão sobre a relação com a síndrome do anticorpo antifosfolípido

Sneddon's syndrome: case report and review of its relationship with antiphospholipid syndrome

Livia Almeida Dutra¹, Pedro Braga-Neto¹, José Luiz Pedroso¹, Orlando Graziani Povoas Barsottini²

RESUMO

A síndrome de Sneddon é um distúrbio raro caracterizado pela ocorrência de doença cerebrovascular associada a livedo reticular. A síndrome do anticorpo antifosfolípido é o tipo mais frequente de trombofilia, definida pela ocorrência de trombose ou morbidade gestacional na presença de anticorpos antifosfolípidos persistentemente positivos. Aproximadamente 80% dos pacientes com síndrome de Sneddon apresentam um marcador de anticorpo antifosfolípido. Esses anticorpos podem exercer um papel fisiopatológico em alguns casos de síndrome de Sneddon, e muitos autores consideram essa síndrome e a síndrome do anticorpo antifosfolípido a mesma entidade. Apesar de os quadros clínicos das suas síndromes poderem se sobrepor, há evidência clínica e laboratorial distintiva, sugerindo que as duas entidades são doenças diferentes. Um achado recente de coagulopatia, incluindo níveis elevados do fator VII de coagulação, diminuição dos níveis da proteína S, e proteína C ativada em pacientes com síndrome de Sneddon, sugeriu uma possível ligação biológica entre a vasculopatia e coagulopatia primária. Além disso, o curso clínico pareceu ser progressivo em pacientes com síndrome de Sneddon, visto que há aumento de incapacidade e deterioração cognitiva, além de maior envolvimento arterial, enquanto a síndrome do anticorpo antifosfolípido apresenta um curso mais benigno. Ambas as síndromes compartilham características clínicas e laboratoriais; até qual ponto a síndrome de Sneddon representa um espectro da síndrome do anticorpo antifosfolípido permanece desconhecido. Os pacientes com a primeira síndrome apresentam pior prognóstico e podem representar um subgrupo de pacientes que requer um seguimento mais rigoroso. É importante reconhecer a síndrome de Sneddon já que os episódios de acidente vascular cerebral podem ser prevenidos com a terapia apropriada.

Descritores: Síndrome de Sneddon/imunologia; Síndrome antifosfolípida/imunologia; Anticorpos anticardiolipina; Anticorpos antifosfolípidos; Livedo reticular; Acidente vascular cerebral; Relatos de casos

ABSTRACT

The Sneddon's syndrome is a rare disorder characterized by the occurrence of cerebrovascular disease associated with livedo reticularis. The antiphospholipid syndrome is the most frequent type of acquired thrombophilia, defined by the occurrence of thrombosis or pregnancy morbidity in the presence of persistently positive antiphospholipid antibodies. Approximately 80% of Sneddon's syndrome patients have an antiphospholipid antibody marker. These antibodies may play a pathogenetic role in some cases of Sneddon's syndrome, and many authors consider these two syndromes as the same entity. Although clinical features of antiphospholipid syndrome and Sneddon's syndrome may overlap, there is a distinction between clinical and laboratory evidence suggesting that these two entities are different diseases. A recent finding of coagulopathies, including elevated levels of coagulation factor VII, decreased levels of protein S, and activated protein C in Sneddon's syndrome patients suggested a possible biological link between the vasculopathy and a primary coagulopathy. Moreover, the clinical course seems to be progressive in Sneddon's syndrome patients and includes increase of disability and cognitive deterioration, more arterial involvement, and the antiphospholipid syndrome shows a more benign course. Both syndromes share clinical and laboratory features, and whether Sneddon's syndrome represents a spectrum of antiphospholipid syndrome remains unclear. Sneddon's syndrome patients have a worse prognosis and may represent a subgroup of patients who demands more rigorous follow-up. It is important to recognize the Sneddon's syndrome, particularly because stroke episodes may be prevented through appropriate treatment.

¹ Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil; Instituto do Cérebro – InCe – Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Orlando Graziani Povoas Barsottini – Avenida Brigadeiro Luiz Antonio, 4.454 – Jardim Paulista – CEP 01402-002 – São Paulo (SP), Brasil – Tel: (11) 3887-0066 – E-mail: orlandobarsottini@gmail.com

Data de submissão: 12/9/2012 – Data de aceite: 7/3/2012

Keywords: Sneddon syndrome/immunology; Antiphospholipid syndrome/immunology; Antibodies, anticardiolipin; Antibodies, antiphospholipid; Livedo reticularis; Stroke; Case reports

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sneddon (SS) é um distúrbio raro caracterizado pela ocorrência de doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório) associado com livedo reticular⁽¹⁾. Os pacientes podem apresentar anticorpos antifosfolípidos (aPLs) positivos e outras manifestações primárias da síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF). Relata-se caso de SS discutindo sua relação com a SAF.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 41 anos, avaliada pela neurologia devido a episódios recorrentes de parestesia nos membros superiores nos últimos 20 anos com duração de 20 minutos. A paciente apresentou, 20 meses antes, uma disartria abrupta e hemiparesia direita sem recuperação, sendo admitida naquele momento para investigação. Dois anos antes, ela desenvolveu uma obstrução arterial no quarto artelho do pé direito, que se tornou azulado e dormente. Além disso, a paciente era tabagista há 20 anos, e havia apresentado 2 abortamentos de primeiro trimestre e recebia enalapril 10mg por dia para hipertensão. A paciente negou qualquer episódio de trombose, fotossensibilidade, artralgia, *rash* malar ou úlceras orais.

Ao exame geral, observou-se livedo reticular envolvendo a região abdominal e membros superiores (Figura 1); ausculta cardíaca e pulmonar normais. Evidenciou-se um quarto pododáctilo azul e frio. O exame neurológico revelou leve hemiparesia direita proporcionada, com hiperreflexia e sensibilidade normal. A imagem por ressonância magnética cerebral revelou



Figura 1. Livedo reticular envolvendo a região abdominal

anormalidades múltiplas em substância branca no córtico-subcortical na região frontal, sugerindo envolvimento dos pequenos vasos (Figura 2). A análise do líquido cefalorraquidiano mostrou proteína elevada (64mg/dL) e o ecocardiograma transtorácico evidenciou aumento discreto do átrio esquerdo, espessamento da valva mitral com mínimo refluxo. O anticorpos anticardiolipina (aCL) e anticoagulante lúpico foram negativos.

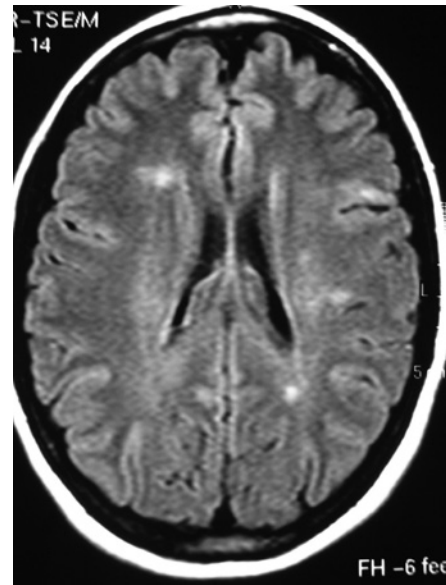


Figura 2. Ressonância magnética (FLAIR) revelando anormalidades múltiplas em substância branca no córtico-subcortical na região frontal

A paciente foi diagnosticada com SS e após 3 meses de seguimento, apresentou títulos elevados de IgM de anticorpos aCL, que permaneceram positivos após 6 meses. O caso foi tratado com uso de anticoagulação oral.

DISCUSSÃO

A SAF é a trombofilia mais frequente, definida pela ocorrência de trombose e morbidade gestacional, na presença de APLs persistentemente positivos^(2,3). Na SAF, três anticorpos aPLs podem ser identificados: aCL (60 a 70%), anticoagulante lúpico (20 a 30%) e beta-2 glicoproteína (5 a 10%). Os anticorpos aPLs promovem a ativação de células endoteliais, monócitos e plaquetas, além de alta produção de fator de tecido e tromboxano A2. A ativação do complemento pode apresentar um papel fisiopatológico importante⁽²⁾.

A estimativa da incidência anual de SS é de quatro casos em um milhão e sua etiologia precisa é desconhecida⁽¹⁾. A manifestação cardinal de livedo reticular resulta da trombose de arteríolas subcutâneas e da dilatação capilar compensatória, que causa estagnação do

sangue, o que, por sua vez, causa descoloração da mancha⁽³⁾. A análise histopatológica revelou vasculopatia trombótica, não inflamatória, de artérias pequenas e médias da pele e do cérebro^(1,4).

Aproximadamente 41% da SS apresenta anticorpos aCL⁽⁴⁾. Quando outros anticorpos aPLs foram avaliados, tais como o anticorpo antiprotrombina, anticoagulante lúpico e antifosfatidiletanolamina, cerca de 80% dos pacientes com SS apresentaram marcador aPL^(1,5,6). Todavia, em um número substancial de casos, nenhum anticorpo foi encontrado⁽⁷⁾. Esses anticorpos podem exercer um papel fisiopatológico em alguns casos de SS. Além disso, alguns autores consideram SS e a SAF a mesma entidade^(3,4,6,8).

Além dos marcadores autoimunes, a SS e a SAF compartilham manifestações clínicas, como enxaquecas, hipertensão, demência vascular, envolvimento das válvulas cardíacas e rins. Os abortamentos recorrentes e a trombose podem também ser encontrados na SS sem anticorpos aPLs^(1,4,8). Outras manifestações dermatológicas incluem acrocianose, fenômeno de Raynaud e, menos frequentemente, a necrose cutânea circunscrita⁽⁸⁾.

É importante verificar a ocorrência de manifestações cardíacas nos pacientes com SAF e SS. Estudos sugerem que as valvulopatias podem ser uma fonte emboligênica e possível causa de acidente vascular cerebral isquêmico. Também, em pacientes com aPL positivo, há associação entre valvulopatias e outras manifestações do sistema nervoso central, além do acidente vascular e o ataque isquêmico transitório⁽³⁾.

Apesar da possibilidade de sobreposição dos quadros clínicos de SAF e SS, diferenças clínicas e laboratoriais sugerem que as duas entidades são doenças distintas⁽⁵⁾. Uma variedade de coagulopatias associadas, incluindo níveis elevados do fator VII de coagulação, diminuição dos níveis da proteína S e resistência da proteína C ativada, tem sido observada, sugerindo uma possível ligação biológica entre a vasculopatia e a coagulopatia primária em SS^(3,8). Além disso, o curso clínico parece ser progressivo em pacientes com SS, levando ao aumento do distúrbio e à deterioração cognitiva e maior envolvimento arterial. A SAF, por outro lado, apresenta um curso mais benigno⁽⁴⁾. Apesar das anormalidades nos mecanismos trombóticos que têm sido descritas, elas não foram confirmadas em séries maiores. A presença da aPL permanece a explicação mais confiável para

processo trombótico, porém aplica-se somente a uma parcela dos pacientes com SS⁽⁸⁾.

A trombopprofilaxia secundária em pacientes portadores de SAF é realizada através da anticoagulação ao invés de imunossupressores^(2,3). Em pacientes com SS e anticorpos aPLs a varfarina é a terapia mais comum^(1,5). Porém, um estudo demonstrou que pacientes com SS aPL negativos se beneficiaram da terapia *antiplatelet*⁽⁹⁾.

A paciente relatada aqui apresentou livedo reticular, morbidade gestacional, valvulopatia e provável trombose arterial em membros inferiores, manifestações associadas às duas síndromes. De acordo com as informações expostas, a paciente foi diagnosticada como portadora de SS com anticorpos aPL positivos, sendo portanto necessária a anticoagulação.

Conclui-se que a SS e a SAF compartilham características clínicas e laboratoriais; permanece desconhecido se de fato a SS representa um espectro da SAF. Os pacientes com SS apresentam pior prognóstico e podem representar um subgrupo de pacientes que requer um seguimento mais rigoroso. É importante reconhecer a SS, já que os episódios de acidente vascular cerebral podem ser prevenidos com a terapia apropriada.

REFERÊNCIAS

1. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. The Sneddon syndrome. Arch Neurol. 2008;65(6):834-5.
2. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010;376(9751):1498-509.
3. Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheum Dis Clin N Am. 2006;32(3):465-90.
4. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. Neurol Sci. 2000;21(3):157-64.
5. Caldas CA, de Carvalho JF. Primary antiphospholipid syndrome with and without Sneddon's syndrome. Rheumatol Int. 2011;31(2):197-200.
6. Kalashnikova LA, Korczyn AD, Shavit S, Rebrova O, Reshetnyak T, Chapman J. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. Neurology. 1999;53(1):223-5.
7. Francès C, Piette JC. The mystery of Sneddon Syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2000;15(2):139-43.
8. Kalashnikova LA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Dobrynina LA, Nasonov EL, Sergeeva EV, et al. [Anti-phosphatidylethanolamine antibodies in patients with Sneddon's syndrome]. Klin Med (Mosk). 2005;83(5):46-9. Russian.
9. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biouesse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. Medicine (Baltimore). 1999;78(4):209-19.