

Síndrome antifosfolípide primária em paciente em hemodiálise com trombose recorrente de fístulas arteriovenosas

Primary antiphospholipid syndrome in a hemodialysis patient with recurrent thrombosis of arteriovenous fistulas

Autores

Nikola Gjorgjievski¹ 

Pavlina Dzekova-Vidimliski¹

¹University Hospital of Nephrology, Skopje, Macedonia.

RESUMO

Introdução: A síndrome antifosfolípídica é uma doença autoimune sistêmica definida por morbidade vascular e/ou obstétrica, recorrente, que acomete pacientes com anticorpos antifosfolípidos persistentes. **Apresentação do caso:** Uma paciente em hemodiálise com síndrome antifosfolípide primária apresentou trombose recorrente do acesso vascular, complicações obstétricas e anticoagulante lúpico positivo. A paciente apresentava múltiplas fístulas arteriovenosas que falharam devido à trombose. A morbidade obstétrica foi definida por um aborto espontâneo na 7ª semana de gestação e uma gravidez complicada por pré-eclâmpsia com parto prematuro na 28ª semana de gestação. Um rastreamento completo de trombofilia confirmou a presença de anticorpo antifosfolípide. O anticoagulante lúpico estava presente no plasma, medido em duas ocasiões, com 12 semanas de intervalo. **Conclusão:** As trombofilias são predisposições hereditárias ou adquiridas para trombose vascular e têm sido associadas à trombose da fístula arteriovenosa. Pacientes em hemodiálise com trombose recorrente de acesso vascular e presença de trombofilia devem ser avaliados quanto à necessidade de terapia anticoagulante com um antagonista da vitamina K.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípídica; Trombofilia; Diálise Renal; Fístula Arteriovenosa; Trombose; Pré-Eclâmpsia; Anticoagulantes.

ABSTRACT

Introduction: The antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease defined by recurrent vascular and/or obstetrical morbidity that occurs in patients with persistent antiphospholipid antibodies. **Case presentation:** A patient on hemodialysis with a primary antiphospholipid syndrome presented with recurrent vascular access thrombosis, obstetrical complications, and positive lupus anticoagulant. The patient had multiple arteriovenous fistulas that failed due to thrombosis. The obstetrical morbidity was defined by one miscarriage at the 7th week of gestation and a pregnancy complicated by pre-eclampsia with preterm delivery at the 28th week of gestation. A thorough thrombophilia screening confirmed the presence of antiphospholipid antibody. Lupus anticoagulant was present in plasma, measured on two occasions 12 weeks apart. **Conclusion:** Thrombophilias are inherited or acquired predispositions to vascular thrombosis and have been associated with thrombosis of the arteriovenous fistula. Patients on hemodialysis with recurrent vascular access thrombosis and presence of thrombophilia should be evaluated about the need for anticoagulant therapy with a vitamin K antagonist.

Keywords: Antiphospholipid Syndrome; Thrombophilia; Renal Dialysis; Arteriovenous Fistula; Thrombosis; Pre-Eclampsia; Anticoagulants.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípídica (SAF) é uma doença autoimune sistêmica definida por morbidade vascular e/ou obstétrica recorrente que ocorre em pacientes com anticorpos antifosfolípidos persistentes (AAF). Os AAF são um grupo heterogêneo

de anticorpos contra proteínas de ligação a fosfolípidos na membrana celular, incluindo anticoagulante lúpico (LA), anticardiolipina (aCL) e anti-β₂-glicoproteína I (anti-β₂GPI)¹.

Existem várias manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide. A síndrome

Data de submissão: 20/04/2019.

Data de aprovação: 27/05/2019.

Correspondência para:

Nikola Gjorgjievski.

E-mail: nikola_gjorgjievski@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/2175-8239-JBN-2019-0081>



antifosfolípide trombótica é caracterizada por trombose venosa, arterial ou microvascular. A síndrome antifosfolípide catastrófica é apresentada como trombose envolvendo múltiplos órgãos. A síndrome obstétrica antifosfolípide é caracterizada pela perda fetal após a 10ª semana de gestação, abortos recorrentes precoces, restrição do crescimento intrauterino ou pré-eclâmpsia grave². Essa síndrome pode ser primária ou associada a outras doenças autoimunes sistêmicas, especialmente com o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Entre 20 e 30% dos pacientes com LES apresentam AAF persistentes que estão associados ao aumento da morbidade decorrente de trombose e complicações na gravidez³.

Os AAF podem persistir em indivíduos sem doença autoimune e nem todos os indivíduos com AAF desenvolvem complicações trombóticas durante a sua vida. Entre os pacientes sem doença autoimune, a prevalência de AAF é de 6% entre mulheres com complicações na gravidez, 10% entre pacientes com trombose venosa, 11% entre pacientes com infarto do miocárdio e 13% entre pacientes com AVC com menos de 50 anos idade⁴.

O diagnóstico da síndrome antifosfolípide requer perfis persistentes de anticorpos antifosfolípidos e qualquer achado relacionado ao anticorpo antifosfolípide. A SAF deve ser incluída no diagnóstico diferencial caso um paciente apresente trombose em idade jovem, trombose em local incomum, trombose recorrente, abortos recorrentes precoces, perda de gravidez tardia e pré-eclâmpsia precoce ou grave. Além disso, os seguintes achados clínicos, quando associados à trombose e/ou complicações obstétricas, podem ser um indício de que um paciente apresenta SAF: livedo reticular, doença valvar cardíaca, nefropatia, manifestações neurológicas, sinais ou sintomas de outra doença autoimune sistêmica, prolongamento inexplicado do tempo de trombo-plastina parcial ativada ou trombocitopenia leve. Os

critérios originais, os chamados critérios de Sapporo, que definiam pacientes com SAF, foram estabelecidos no ano de 1998, com uma revisão em 2006. A classificação de Sapporo dividiu os critérios de SAF em clínicos e laboratoriais. A SAF está presente se pelo menos um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais forem atendidos. O diagnóstico de SAF deve ser evitado se menos de 12 semanas ou mais de 5 anos separarem o teste de AAF positivo e a manifestação clínica².

Lista. Os critérios de classificação de Sapporo para a SAF

A SAF está presente se pelo menos um critério clínico e critérios laboratoriais forem atendidos.

- CRITÉRIOS CLÍNICOS

1. Trombose Vascular[†]

1.2. Um ou mais episódios clínicos[‡] de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos[§], em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por critérios objetivos validados (estudos de imagem apropriados). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência significativa de inflamação na parede do vaso.

2. Morbidez gestacional

2.1. Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto morfológicamente normal em/ou além da 10ª semana de gestação, com morfologia fetal normal documentada por ultrassonografia ou por exame direto do feto, ou

2.2. Um ou mais partos prematuros de um neonato morfológicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido a: (i) eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave definida de acordo com as definições padrão, ou (ii) características reconhecidas de insuficiência placentária[¶], ou

2.3. Três ou mais abortos espontâneos inexplicáveis antes da 10ª semana de gestação, com anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e causas

[†]Os fatores hereditários ou adquiridos coexistentes para trombose não são motivos para excluir os pacientes do diagnóstico diferencial da SAF. No entanto, dois subgrupos de pacientes com SAF devem ser reconhecidos, de acordo com: (a) a presença e (b) a ausência de fatores de risco adicionais para trombose. Os casos indicativos incluem: idade (> 55 em homens e > 65 em mulheres) e a presença de qualquer um dos fatores de risco estabelecidos para doença cardiovascular (hipertensão, diabetes mellitus, colesterol elevado, tabagismo, história familiar de doença cardiovascular prematura, índice de massa corporal ≥ 30 kg/m², microalbuminúria, taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min), trombofilias hereditárias, contraceptivos orais, síndrome nefrótica, malignidade, imobilização e cirurgia. Assim, os pacientes que preenchem os critérios devem ser estratificados de acordo com as causas contribuintes da trombose.

[‡]Um episódio trombótico no passado pode ser considerado um critério clínico, desde que a trombose seja confirmada por meios diagnósticos apropriados e que não seja encontrado nenhum diagnóstico alternativo ou causa de trombose. [§] Trombose venosa superficial não está incluída nos critérios clínicos.

[¶]Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test, e.g. a non reactive non stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a post-natal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age.

crossômicas paternas e maternas excluídas.

- CRITÉRIOS LABORATORIAIS

1. Anticoagulante lúpico (AL) presente no plasma, em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional sobre Trombose e Hemostasia⁵.

2. Anticorpo anticardiolipina (aCL) do isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma, presente em título médio ou alto, em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medidas por um ELISA normalizado⁶.

3. Anticorpo anti- β 2 glicoproteína I do isotipo IgG e/ou IgM no soro ou plasma, presente em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, medido por um ELISA normalizado⁷.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Em janeiro de 2018, uma paciente de 32 anos foi admitida no hospital, em função do mau funcionamento do acesso vascular temporário para hemodiálise. Seu histórico clínico apresentava aborto espontâneo, pré-eclâmpsia com parto pré-termo, estágio 5 da doença renal crônica (DRC) em terapia de substituição renal e trombose recorrente de fístulas arteriovenosas (FAVs).

Ela teve um aborto espontâneo na 7ª semana de gestação em outubro de 2015. O estágio 4 da DRC foi diagnosticado imediatamente após o aborto espontâneo. A paciente apresentava pressão arterial alta, níveis séricos elevados de creatinina (190 μ mol/L) e nível de proteína urinária de 3 gramas por diurese. A biópsia renal demonstrou glomerulosclerose global e segmentar, atrofia tubular com tireoidização e arteriosclerose. A avaliação imunopatológica do tecido renal mostrou deposição linear de C3 ao longo da membrana basal glomerular e mesângio.

A segunda gravidez da paciente foi complicada por insuficiência renal e pré-eclâmpsia. O parto pré-termo foi realizado na 28ª semana de gestação, em julho de 2017. A segunda gestação foi concluída com sucesso, com o nascimento de uma menina prematura com peso de 890 gramas e o escore APGAR 5/6. Algumas complicações da prematuridade foram registradas na recém-nascida no período neonatal precoce e tardio. O teste de hemostasia mostrou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) menor que 23s com D-dímero elevado (4102 ng/mL). A paciente iniciou o tratamento com hemodiálise imediatamente

após o parto prematuro.

A manutenção da paciente em hemodiálise foi complicada por trombose recorrente de acesso vascular, apresentando múltiplas falhas das FAVs. devido à trombose. A primeira FAV distal (radial-cefálica) e a segunda FAV proximal (braquial-cefálica) foram criadas no antebraço esquerdo. Uma angiotomografia computadorizada foi realizada o braço direito do paciente antes da criação planejada de FAV no braço direito. O angiograma mostrou vasos sanguíneos sem deformação (estenose ou trombose). Os testes repetidos de hemostasia mostraram um aPTT encurtado de menos de 25s e D-dímero elevado (1017 ng/mL). Terapia com heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina, 40 mg/0,4 ml) com dosagem de 0,7 mg/kg foi iniciada uma semana antes da intervenção. A FAV média (radial-cefálica) foi criada no antebraço direito da paciente. A terceira FAV também não funcionou devido à trombose. Cateteres venosos centrais foram necessários para um acesso vascular adequado, com todas as dificuldades e riscos envolvidos.

Um rastreamento completo de trombofilia confirmou a presença de AAF. O AL estava presente no plasma, medido em duas ocasiões com 12 semanas de intervalo. Os anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM) e anti- β 2 glicoproteína I (IgG e IgM) estavam dentro da faixa normal. Os anticorpos antifosfatidilserina (APSA) também foram negativos. Para descartar uma SAF secundária ao lúpus eritematoso sistêmico, a paciente foi avaliada e encontrou-se negativa para anticorpos antinucleares e anti-dsDNA em várias ocasiões. O tratamento com terapia anticoagulante de longo prazo com um antagonista da vitamina K foi iniciado com a razão normalizada internacional alvo (RNI) 2 a 3. A diálise peritoneal foi planejada como uma terapia de substituição renal para essa paciente com trombose recorrente de FAVs.

DISCUSSÃO

Este relato de caso descreveu uma paciente com SAF primária caracterizada por trombose recorrente de acesso vascular, complicações obstétricas e AL positivo.

Complicações obstétricas estavam presentes na história clínica com um aborto espontâneo na 7ª semana de gestação e pré-eclâmpsia com parto prematuro na 28ª semana de gestação. Os anticorpos AAF podem se ligar a fosfolípidios nas membranas celulares iniciando uma ativação de células endoteliais e

placentação defeituosa ou ativação do sistema complemento desencadeando uma cascata de reações, que produzem substâncias pró-inflamatórias que prejudicam os produtos da concepção, seja a placenta ou o feto⁸.

A paciente também desenvolveu nefropatia associada à SAF (SAPA), que progrediu para o estágio 5 da DRC com a necessidade de terapia renal substitutiva. Clinicamente, a hipertensão é uma das principais características da NSAF. Além disso, as pacientes frequentemente apresentam DRC com níveis altos e/ou moderados de proteinúria, que podem progredir para proteinúria de amplitude nefrótica. As lesões glomerulares podem ser agudas (microangiopatia trombótica) e/ou crônicas (arteriosclerose, hiperplasia intimal fibrosa arterial, tireoidização tubular, oclusões arteriolares e atrofia cortical focal)⁹. Há também glomerulopatias associadas à SAF, como nefropatia membranosa, doença de alteração mínima, glomerulosclerose segmentar e focal, nefropatia C3 mesangial e glomerulonefrite crescêntica pauci-imune¹⁰.

A manutenção do acesso vascular adequado é crucial para a sobrevida do paciente em hemodiálise. Opções para acesso vascular incluem cateter, enxerto arteriovenoso (EAV) e FAV. A trombose é a principal causa de falha da FAV. É também a principal causa de perda permanente do acesso vascular. A trombose de acesso é responsável por 65 a 85% dos casos de perda de acesso vascular permanente¹¹. No presente caso, o tratamento de hemodiálise foi complicado por trombose recorrente das FAVs. A tríade de lesão endotelial de Virchow (disfunção endotelial, estase (estenose) e hipercoagulabilidade (trombofilia)) poderia ser aplicada à trombose de acesso vascular¹². Trombofilia como predisposição hereditária ou adquirida para trombose, tem sido sugerida como uma possível causa de trombose de acesso vascular. Os distúrbios trombofílicos têm sido associados à trombose arterial e venosa. Um estudo de caso-controle foi conduzido em 419 pacientes em hemodiálise para determinar se a trombofilia estava associada à FAV ou à trombose do enxerto¹³. Os pacientes foram testados para o fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina, genótipo do fator XIII, genótipo da metilenotetrahidrofolato redutase, AL, anticorpo anticardiolipina, fator VIII, homocisteína e lipoproteína (a). O estudo sugeriu que a trombofilia estava associada à trombose de acesso vascular em pacientes em hemodiálise (OR ajustado, 2,42; IC 95%, 1,47 a 3,99, $p = 0,001$).

O relato de caso apresentou uma paciente em

hemodiálise com SAF primária como causa da trombose recorrente das FAVs. No entanto, vários estudos apontam que níveis elevados de AAF foram encontrados em pacientes com DRC estágio 5 quando comparados à população geral. Além disso, a prevalência de AAF foi maior entre pacientes tratados por hemodiálise do que em pacientes com estágio 5 de DRC em tratamento conservador ou em diálise peritoneal. O mecanismo de aumento de AAF nesses pacientes é desconhecido. Houve uma sugestão de que a biocompatibilidade da membrana de hemodiálise desempenha um papel na ocorrência de AAF¹⁴. Certos AAF, em particular o AL, estavam mais fortemente associados à trombose do que outros AAF, especialmente aqueles mais comumente associados à trombose venosa do que à trombose arterial¹⁵. Tromboses de acesso vascular foram significativamente mais frequentes em pacientes em hemodiálise com AE do que naqueles sem AE (62 versus 26%; $p = 0,010$). A maior prevalência de AAF foi encontrada em pacientes em hemodiálise com etiologia desconhecida da doença renal. Embora o tratamento preventivo da trombose do acesso vascular em pacientes em hemodiálise seja controverso, pacientes com história de trombose e presença de AL devem ser avaliados quanto à necessidade de terapia anticoagulante com um antagonista da vitamina K¹⁶.

O tratamento de pacientes com SAF definida por trombose venosa inicia-se com heparina de baixo peso molecular, seguida de terapia anticoagulante a longo prazo com antagonista da vitamina K (RNI 2 a 3). A trombose venosa recorrente, apesar da terapia com anticoagulante de longo prazo, é uma complicação bem reconhecida da SAF. Quando a terapia com antagonista da vitamina K falha apesar de um RNI terapêutico, as opções incluem dosagem de alta intensidade com o RNI alvo de 3 a 4; a adição de baixa dose de aspirina, hidroxicloroquina ou uma estatina; uso de um anticoagulante diferente, como heparina de baixo peso molecular; e uma combinação dessas abordagens¹⁷. Anticoagulantes orais diretos foram menos efetivos que um antagonista da vitamina K na prevenção de trombose recorrente em pacientes com perfil de alto risco (aqueles com triplo positivo para AL, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti- β_2 -glicoproteína I)¹⁸.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Nikola Gjorgjievski: participação na coleta, análise e interpretação dos dados e participação na redação do artigo.

Pavlina Dzekova-Vidimliski: participação na análise e interpretação dos dados, participação na redação do artigo e revisão crítica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
3. Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR, Banzato A, Pons-Estel GJ, Erkan D; APS ACTION. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015;24:980-4.
4. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151:S43-S47.
5. Wisløff F, Jacobsen EM, Liestøl S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2002;108:263-71.
6. Wong RC, Gillis D, Adelstein S, Baumgart K, Favaloro EJ, Hendle MJ, et al. Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting. *Pathology* 2004;36:63-8.
7. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, De Moerloose P, Boffa MC; Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2004;2:1860-2.
8. Aljotas-Reig J, Vilardell-Tarres M. Is obstetric antiphospholipid syndrome a primary nonthrombotic, proinflammatory, complement-mediated disorder related to antiphospholipid antibodies? *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:39-45.
9. Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:397.
10. Sinico R, Cavazzana I, Nuzzo M, Vianelli M, Napodano P, Scaini P, et al. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of 160 patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1211-7.
11. Quencer KB, Friedman T. Dec clotting the Thrombosed Access. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20:38-47.
12. Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:S299-S308.
13. Knoll GA, Wells PS, Young D, Perkins SL, Pilkey RM, Clinch JJ, et al. Thrombophilia and the risk for hemodialysis vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1108-14.
14. Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:175-81.
15. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1994;20:3-15.
16. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, Philip-Joet C, Dussol B, Bernard D, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995;48:794-800.
17. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:2010-21.
18. Martinelli I, Abbattista M, Bucciarelli P, Tripodi A, Artoni A, Gianniello F, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica* 2018;103:e315-e317.