CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Infecção e anticorpos antifosfolipídicos

A propósito de dois casos clínicos

Infeccion and antiphospholipid antibodies

About two clinical cases

/ M. Eulálio[1] / A. Santos[2] / R. Santos[3] / A. Carvalho[4]

[1] Interna de Medicina Interna;
[2] Assistente Graduado de Medicina Interna;
[3] Professor associado com agregação da FMUC e assistente graduado sénior de Medicina Interna;
[4] Professor associado com agregação da FMUC e Director do Serviço de Medicina Interna A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

Serviço de Medicina Interna A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Director: Professor Doutor Armando Carvalho

Correspondência:
Margarida Eulálio
Morada: Rua Bartolomeu Dias, Nº93, R/Ch esquerdo, 3080-046 Figueira da Foz
Telemóvel: 910 734 555
Email: meulalio@hotmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Artigo recebido em
05/02/2014
Artigo aceite para publicação em
30/05/2014

/ Resumo

Os anticorpos antifosfolipídicos (aFL) são responsáveis por alterações da coagulação e a sua origem não se encontra completamente esclarecida.
Estão descritas associações entre múltiplas infecções e o aparecimento destes anticorpos, condicionando quer o desenvolvimento de Síndrome Antifosfolipídica (SAF), quer apenas de fenómenos trombóticos transitórios. Contudo, a presença de aFL não está sempre associada a estados patológicos, podendo surgir em resposta à inflamação, desaparecendo em algumas semanas, sem evidência de eventos trombóticos. O anticoagulante lúpico, em particular, é frequentemente identificado em indivíduos assintomáticos com aPTT prolongado e tempo de protrombina normal.
Descrevem-se dois doentes que se apresentaram com clínica de infecção, elevação dos parâmetros inflamatórios e prolongamento do aPTT. O estudo etiológico evidenciou serologia positiva para Adenovírus num dos casos e para Mycoplasma pneumoniae no outro. Em ambos foi identificada a presença transitória de aFL, houve normalização da coagulação ao fim de algumas semanas e não se registaram eventos trombóticos.

Palavras-Chave: anticoagulante lúpico, anticorpos antifosfolipídicos, síndrome antifosfolipídico.

/ Abstract

Antiphospholipid antibodies (aPL) are responsible for clotting disorders, although its origin is not fully understood.
Associations between multiple infection and the appearance of these antibodies have been described, leading either to the development of antiphospholipid syndrome (APS) or just to transient thrombotic phenomena. However, the presence of APL is not always associated with pathological conditions, and it may also occur in response to inflammation and disappear within several weeks without evidence of thrombotic events. The lupus anticoagulant, in particular, is often identified in asymptomatic individuals with prolonged aPTT and normal prothrombin time.
We describe two clinical cases of patients who presented with clinical signs of infection, elevated inflammatory parameters and prolonged aPTT. The etiological

study showed seropositivity for Adenovirus in one of the cases and for Mycoplasma pneumoniae in the other. In both cases the transient presence of aPL was identified, there was normalization of coagulation after a few weeks and there were no thrombotic events.

Key words: *lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome.*

/ Introdução

Os anticorpos antifosfolipídicos (aFL) são dirigidos contra epitopos de proteínas do plasma, revelados ou gerados pela ligação destas aos fosfolípidos[1]. Estes anticorpos são responsáveis por alterações da coagulação e a sua origem não se encontra completamente esclarecida. A sua presença pode ser demonstrada directamente por ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), no caso dos anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína-I, ou por testes de coagulação que demonstram os seus efeitos sobre os factores dependentes de fosfolipídicos na cascata da coagulação, como no anticoagulante lúpico[2].

Associada à presença dos aFL, muitas vezes surge a síndrome antifosfolipídica (SAF), que é autoimune, multissistémica, caracterizada por hipercoagulabilidade com episódios recorrentes de trombose arterial ou venosa ou abortos de repetição, na presença persistente de aFL circulantes. O diagnóstico de SAF baseia-se na presença de critérios clínicos e laboratoriais, sendo necessária a presença de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial (tabela I)[3]. A SAF pode ser primária, quando surge isoladamente, ou secundária quando ocorre associada a doenças do tecido conjuntivo, mais frequentemente o lúpus eritematoso sistémico[4].

TABELA 1

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
Trombose Vascular	1 ou mais episódios objectivados de trombose vascular
Morbilidade na Gravidez	1 ou mais mortes não explicadas de fetos morfologicamente normais durante ou após a 10.ª semana de gestação
	1 ou mais nascimentos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais durante ou antes da 34.ª semana de gestação devido a 1) eclampsia ou pré-eclampsia severa, ou 2) insuficiência placentária severa
	3 ou mais abortos espontâneos consecutivos não explicados antes da 10.ª semana de gestação, tendo sido excluídas alterações anatómicas e hormonais maternas e alterações cromossómicas
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
Anticoagulante lúpico	Presença de anticoagulante lúpico no plasma, em pelo menos 2 ocasiões, separadas no mínimo por 12 semanas, detectado segundo as orientações da *International Society on Thrombosis and Haemostasis*
Anticorpos anticardiolipina	Presença de anticorpos anticardiolipina IgG/IgM no plasma/soro, com um título médio/alto (IgG/IgM >40 ou percentil 99), em pelo menos 2 ocasiões separadas no mínimo por 12 semanas, medido por métodos de ELISA standardizados
Anticorpos anti-β2-glicoproteína-I	Presença de anticorpos anti-β2-glicoproteína-I IgG/IgM no plasma/soro (> percentil 99), em pelo menos 2 ocasiões separadas no mínimo por 12 semanas, medido por métodos de ELISA standardizados

Critérios de diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídica (pelo menos 1 critério clínico e 1 critério laboratorial) [3]

Contudo, estes anticorpos também podem surgir associados a fenómenos trombóticos transitórios, ou ser identificados em indivíduos assintomáticos.

Apresentamos dois casos clínicos, de doentes que se apresentaram com clínica de infecção, elevação dos parâmetros inflamatórios e prolongamento do aPTT. O estudo etiológico revelou serologia positiva para *Adenovírus* num dos casos e para *Mycoplasma pneumoniae* no outro, e em ambos foi identificada a presença de aFL. Nos dois casos verificou-se a normalização da coagulação após algumas semanas e não se registaram eventos trombóticos.

/ CASO CLÍNICO 1

Homem de 36 anos, com febre, poliartralgias, olho vermelho e dor ocular, com 10 dias de evolução. Referia início do quadro clínico com febre alta (39-40ºC), mialgias e odinofagia. Foi medicado com amoxicilina/ácido clavulânico, azitromicina e acetilsalicilato de lisina, com persistência da febre. Uns dias mais tarde, houve surgimento de olho vermelho com dor ocular e de poliartralgias de ritmo misto, envolvendo inicialmente o punho direito, que nas 24 horas seguintes se estenderam para o punho contralateral, joelhos e tibiotársica esquerdos. No que respeita ao contexto epidemiológico, referia filha de 2 anos com "virose" 2 semanas antes. Dos antecedentes, salientavam-se história de úlcera duodenal aos 21 anos, tabagismo crónico activo e uma irmã com esclerodermia. Apresentava bom estado geral, orofaringe com ligeira hiperémia e observação oftalmológica compatível com conjuntivite. O restante exame objectivo, incluindo o reumatológico, não apresentava alterações. Analiticamente evidenciava: hemograma sem alterações; VS – 35 mm/h; aPTT – >150 seg. (controlo: 28,0 seg.); tempo de protrombina normal; PCR – 6,85 mg/dL; função renal e enzimologia hepática sem alterações. Iniciou terapêutica com enoxaparina, diclofenac, doxiciclina e ainda um colírio de ofloxacina. Por apresentar prolongamento do aPTT foi pesquisada a presença do anticoagulante lúpico, que foi positiva (título de 3,66). O restante estudo complementar mostrou: presença de ANAs com padrão granular fino denso (+), sem outras alterações da autoimunidade, nomeadamente anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína-I negativos; complemento normal; serologia para *Adenovírus* positiva (anticorpos IgG- fixação de complemento > 640); restantes serologias e hemoculturas negativas.

Apresentou resolução progressiva das queixas álgicas, mantendo-se apirético após o primeiro dia de terapêutica. Analiticamente, verificou-se decréscimo gradual do valor da PCR e concomitante encurtamento do aPTT. Teve alta ao 12.º dia de internamento, estando assintomático, mas com olho vermelho que persistiu durante cerca de um mês, com PCR – 0,4 mg/dL e aPTT – 82,0 seg. Quatro semanas após a alta, não tinha alterações clínicas, o aPTT era de 41,5 seg. e o anticoagulante lúpico ainda estava presente, com um título de 1,67. Às 10 semanas, mantinha-se assintomático, sem alterações da coagulação (aPTT 26,9 seg.) e anticoagulante lúpico negativo.

/ CASO CLÍNICO 2

Homem de 45 anos, com febre (39-40ºC), associada a cefaleias, cervicalgia, astenia e anorexia, com 5 dias de evolução. Negava queixas do foro respiratório, urinário e gastrointestinal. Trabalhava em viveiros de plantas e como antecedentes pessoais salientavam-se hipercolesterolémia e hábitos alcoólicos marcados (>100 g álcool/dia). Ao exame objectivo, apresentava-se febril (temperatura axilar 39,5ºC), com orofaringe hiperemiada e desconforto à palpação da região epigástrica, sem outras alterações abdominais e do restante exame. Analiticamente evidenciava: hemograma normal; aPTT – 38,4 seg. (controlo: 27,0 seg.); tempo de protrombina normal; sódio – 127 mmol/L; osmolalidade – 256 mosm/Kg; albuminemia – 3,7 g/dL; AST – 140 U/L; ALT – 153 U/L; GGT – 131 U/L; fosfatase alcalina sérica – 150 U/L; bilirrubinemia total – 0,9 mg/dL; CK – 696 U/L; LDH – 1088 U/L; PCR – 17,5 mg/dL; colesterol total – 204 mg/dL; triglicéridemia – 545 mg/dL; amilasémia normal e amilasúria – 2209 U/L; teste rápido de urina sem alterações; radiografia simples do tórax com áreas de consolidação e atelectasias laminares em ambas as bases e ecografia abdominal com fígado esteatósico, sem outras alterações. Foi internado e iniciou antibioterapia empírica com piperacilina/tazobactam. Ao 4.º dia de internamento mantinha febre alta e evidenciou subida dos parâmetros inflamatórios e agravamento das provas hepáticas (AST – 357 U/L; ALT – 300 U/L; GGT – 125 U/L; fosfatase alcalina sérica – 300 U/L; bilirrubinemia total – 3,8 mg/dL; bilirrubinemia directa – 2,2 mg/dL; albuminemia – 2,9 g/dL), pelo que a antibioterapia foi alterada para imipenem. Verificou-se boa resposta, mantendo-se apirético após 24 horas, com progressiva descida da PCR. Manteve aPTT persistentemente aumentado (valor máximo de 150,3 seg.), pelo que foi pesquisado o anticoagulante lúpico, que foi positivo. O restante estudo complementar mostrou ainda: anticorpos anticardiolipina positivos IgG (>120 U/mL) e IgM (>80 U/mL); anti-β2-glicoproteína-I e ANAs negativos; doseamentos dos factores de coagulação normais; proteinograma electroforético normal; IgM aumentada (4,01 g/L); Serologia para *Mycoplasma pneumoniae* (ELISA) positiva (IgM – 34,5 Unidades, IgG – 11,3 Unidades; valor de referência: negativo se < 9,0 Unidades) e restantes serologias e culturas negativas. Realizou ainda: TC toracoabdominal, que mostrou fenómenos de consolidação com broncograma aéreo em ambas as bases e ligeiro derrame pleural esquerdo, hepatomegalia homogénea à custa do lobo esquerdo, esplenomegalia homogénea de 15 cm e pâncreas sem alterações. Teve alta ao 15.º dia de internamento, assintomático, com aPTT de 74,1 seg. e PCR de 4,27 mg/dL, com indicação de manter dieta hipolipídica e abstinência alcoólica, medicado com ácido acetilsalicílico 100mg/dia. Manteve o seguimento em consulta externa. Quinze dias depois permanecia

assintomático, sem alterações analíticas, à excepção do prolongamento do aPTT (62,5 seg.) e serologia para *Mycoplasma pneumoniae* ainda positiva (IgM – 23,9 unidades, IgG – 13,1 Unidades). Três meses depois mantinha aPTT prolongado (36,3 seg.), anticoagulante lúpico positivo e anticorpos anticardiolipina com IgM negativo e IgG positivo (33 U/mL). Após um ano os anticorpos anticardiolipina eram negativos, mantendo prolongamento do aPTT (35,0 seg.) e anticoagulante lúpico positivo e aos 2 anos a pesquisa do anticoagulante lúpico ainda era positiva. O doente perdeu o seguimento em consulta (faltou) e 3 anos depois reentrou no hospital no contexto de um acidente de viação, apresentado aPTT normal e sem história de quaisquer fenómenos trombóticos nos últimos anos.

/ Discussão

Os factores que estão na origem da produção dos aFL permanecem desconhecidos, mas tem-se vindo a verificar evidência crescente do papel de determinados agentes infecciosos na produção destes anticorpos.

Tradicionalmente, os aFL induzidos por uma infecção eram considerados fenómenos transitórios, não associados a clínica de SAF. Contudo, o rastreio de uma possível infecção deve ser considerado em doentes com SAF, sabendo-se que têm sido descritos eventos trombóticos no contexto de infecção e em particular a associação com formas agressivas de SAF, denominado SAF catastrófico, desempenhando a infecção um papel desencadeante[5]. Os agentes infecciosos mais frequentemente associados a esta síndrome incluem o Parvovírus B19, citomegalovírus, vírus varicella zoster, vírus da imunodeficiência humana, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, bactérias Gram-negativas e *Mycoplasma pneumoniae*[2]. Estão também descritos casos isolados de infecções virais (vírus da hepatite C, vírus Epstein-Barr e vírus varicella zoster) com evidência transitória de aFL associados a complicações trombóticas[6].

No entanto, a presença de anticorpos antifosfolipídicos nem sempre está associada a estados patológicos[7], tal como aconteceu nos nossos dois casos. O anticoagulante lúpico está presente em 1 a 2% da população geral, sendo frequentemente identificado em indivíduos assintomáticos com aPTT prolongado e tempo de protrombina normal. Na maioria destes casos, a sua presença é transitória, surgindo em resposta à inflamação e desaparecendo em cerca de 6 a 8 semanas, não estando associada a complicações trombóticas[1]. Dois dos agentes infecciosos associados ao aparecimento do anticoagulante lúpico, assim como de outros anticorpos antifosfolipídicos, são o *Adenovírus* e o *Mycoplasma pneumoniae*[8].

Existem poucos estudos prospectivos com avaliação seriada dos aFL em doentes com infecção, não sendo bem conhecida a duração da sua presença após a fase aguda. A maioria dos aFL encontrados em contexto de infecção difere imunologicamente dos encontrados em doentes com doenças autoimunes, não requerendo a presença de um cofactor, como a β2-glicoproteína, para a ligação às proteínas plasmáticas. Contudo, a distinção entre aFL "autoimunes" e "pós-infecciosos" com base na presença de um cofactor não é absoluta.

Para além das infecções, estão ainda descritas associações entre o desenvolvimento de aFL e a presença de neoplasias[4,6] ou a toma de determinadas drogas, como cocaína, ou de fármacos como a cloropromazina, a fenitoína e a amoxicilina[6].

Nos nossos casos, os doentes apresentaram prolongamento do aPTT, com anticoagulante lúpico positivo, e no caso com infecção por *Mycoplasma pneumoniae* os anticorpos anticardiolipina eram também positivos. Em ambos verificou-se a presença transitória de aFL e não houve ocorrência de fenómenos trombóticos. No primeiro caso, a toma recente de amoxicilina poderá ter tido um papel adjuvante para o desenvolvimento do anticoagulante lúpico.

Com a apresentação destes dois casos, pretende-se alertar para a possibilidade do aparecimento de anticorpos antifosfolipídicos em diversos contextos, nomeadamente na infecção, muitas vezes sem repercussão clínica, como nos casos apresentados, contudo em outros, associado a situações potencialmente graves, como a síndrome antifosfolipídica.

/ Bibliografia

1 - Fritsma GA. Evaluation of prolonged APTT: the use of laboratory mixing studies. *Clinical Hemostasis Review.* 2003;17:1-6.

2 - Bermas BL, Schur P. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *UpToDate®.* (acesso em 1 de Agosto de 2013 em http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-the antiphospholipid-syndrome).

3 - Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid symdrome (APS). *J Thromb Haemost. 2006*; 4:295-306.

4 - Sène D, Piette J, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmunity Reviews.* 2008; 7: 272-277.

5 - *Avcin T, Toplak N.* Antiphospholipid Antibodies in Response to Infection. *Current Rheumatology Reports.* 2007;9:212-218.

6 - Dlott JS, Roubey RAS. Drug-Induced Lupus Anticoagulants and Antiphospholipid Antibodies, *Curr Rheumatol Rep. 2012*;14:71–78.

7 - Witmer CM, Steenhoff AP, Shah SS, Raffini LJ. *Mycoplasma pneumoniae*, Splenic Infarct, and Transient Antiphospholipid Antibodies: A New Association?, *Pediatrics.* 2007;119:292-296.

8 - Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:388-393.