

O Papel dos Anticorpos Antifosfolípides nos Acidentes Vasculares Cerebrais

Timone G.* & Scaff M.**

RESUMO

Os anticorpos antifosfolípides, um grupo heterogêneo de imunoglobulinas que incluem o anticoagulante lúpico e anticardiolipina, através de sua interação com complexos proteicos fosfolípides, podem estar associados a eventos trombóticos de repetição (tanto arteriais como venosos). Podem ser observadas oclusões vasculares em todos os órgãos inclusive o cérebro. Estima-se que cerca de 20% da população com Apls positivo, possuam apresentar infartos cerebrais. Geralmente são pacientes jovens, que permaneceram com sequelas importantes. Em um estudo realizado no HCFMUSP, observou-se a presença dos Apls em 11,8% dos pacientes jovens com AVCI. Este artigo descreve a importância da pesquisa dos Apls na investigação laboratorial quanto a etiologia dos AVCIs principalmente nos pacientes jovens.

UNITERMOS

Acidente Vascular Cerebral Insquêmico, anticorpos antifosfolípides, trombose, coagulação.

Entre as principais e mais freqüentes causas de Acidente Vascular Cerebral Inquérmico (AVCI) podemos citar as etiologias aterotrombóticas e embólicas (cardiogênicas e artério-arteriais). Os infartos lacunares, por sua vez, representam apenas cerca de 15% dos infartos cerebrais⁸. Alterações hematológicas primárias, também podem estar associadas a eventos isquêmicos, embora em frequência ainda menor. Estima-se que 1 a 4% dos casos dos AVCI sejam causados por alterações como deficiência hereditária de inibidores da coagulação, alterações plaquetárias, síndrome dos anticorpos antifosfolípides e policitemia vera⁹. Apesar de sua pequena incidência na população, a investigação destas patologias é muito importante principalmente nos pacientes mais jovens, pela sua maior frequência relativa como fator etiológico dos AVCIs neste segmento etário.

Alterações da hemostasia também foram descritas em pacientes com neoplasias, usuárias de contraceptivo oral e gestantes. Nestes casos ocorreria uma predisposição a fenômenos trombóticos, inclusive cerebrais, configurando um estado pré-trombótico ou hipercoagulabilidade⁸.

Outros estudos observaram disfunções dos mecanismos de hemostasia na fase aguda, em muitos pacientes com AVCIs aterotrombóticos e alguns lacunares. Estes pacientes apresentavam um aumento da atividade da trombina, associada ou não a alterações da fibrinólise e da função plaquetária. Através da ação da trombina, moléculas insolúveis de fibrina são formadas a partir de seu precursor, o fibrinogênio¹¹. Tanto a fibrina como seu precursor são componentes importantes no tamponamento de um vaso lesado. Estes achados são de grande importância, devido a sua implicação terapêutica, mas não serão discutidos no presente estudo.

DISTÚRBIOS DOS MECANISMOS HEMOSTÁTICOS E TROMBOSE

Para que ocorra uma hemostasia adequada faz-se necessária uma interação entre vários componentes do sangue: plaquetas, fatores da coagulação e seus inibidores, fatores do sistema fibrinolítico e do endotélio vascular.

As plaquetas são recrutadas pela exposição do material do subendotélio, logo após a injúria vascular. Fatores como o fibrinogênio, proteínas adesivas

* Médico Assistente do Serviço de Emergência Neurológica da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP.

** Professor Titular de Neurologia Clínica da FMUSP.

Endereço para correspondência: Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Rua Dr Enéas Carvalho de Aguiar 255, 5º andar, ICHC.

como o fator von Willebrand e receptores específicos da membrana das plaquetas seriam necessários na formação do trombo, pois funcionam como pontes intercelulares promovendo a agregação das plaquetas assim como sua ligação com as células do endotélio. A ativação das plaquetas seria limitada pela secreção de fatores inibidores plaquetários como a prostaglandina I₂ pelo endotélio local¹¹. A coagulação sanguínea, através de seus 2 sistemas de ativação (via intrínseca e extrínseca), promoveria a síntese da fibrina, importante na estabilização do agregado plaquetário. A trombina, por sua vez, ativa a agregação das plaquetas, e simultaneamente, o maior sistema anticoagulante natural formado pela proteína C e seus cofatores: proteína S e a trombomodulina. Isto permitiria uma automodulação das reações da coagulação.

A antitrombina III também representa um inibidor muito importante dos fatores da coagulação.

Através de mecanismos fibrinolíticos fisiológicos, a plasmina age sobre a fibrina, evitando a progressão de um trombo.

Portanto, a presença de uma disfunção em uma destas reações poderia favorecer a ocorrência de eventos trombóticos.

Alterações da Concentração do Fibrinogênio e do fator VII, por exemplo, representam fatores de risco tão potentes quanto o colesterol para a oclusão arterial¹¹.

Outras patologias, como as trombofilias congênitas também estão associadas a um maior risco trombótico: deficiência das proteínas C e S e Antitrombina III; síndrome dos anticorpos antifosfolípides e anemia falciforme. Doenças mieloproliferativas como a policitemia rubra vera associada ou não a um aumento da agregação plaquetária também podem contribuir para uma tendência trombótica.

Esta revisão, concentrar-se-á no estudo da síndrome dos anticorpos antifosfolípides, que vem despertando interesse crescente nos últimos anos.

SÍNDROME DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Os Anticorpos Antifosfolípides (Apls) constituem um grupo heterogêneo de imunoglobulinas e incluem o anticoagulante lúpico e a anticardiolipina. O anticoagulante lúpico foi descrito pela primeira vez em 1952, em pacientes com LES⁵.

Desde então, tem se observado crescente interesse no papel desta família de imunoglobulinas, na ocorrência de eventos trombóticos de repetição. Estes fenômenos trombóticos afetam qualquer órgão, sendo que em cerca de 20% dos casos podem acometer a circulação cerebral (AVCs e episódios isquêmicos transitórios - EIT)¹. Portanto, a pesquisa dos Apls deve fazer parte da investigação laboratorial em pacientes com AVCs.

Os anticorpos anticardiolipina (ACL) podem ser detectados através de testes imunoenzimáticos (IgM, IgG e IgA). A presença do anticoagulante lúpico (AL) pode ser suspeitada pelo prolongamento do tempo de tromboplastina ativada. A seguir, é necessário realizar testes mais sensíveis como tempo de recalcificação de plasma ativado com caulin, tempo de protrombina com tromboplastina diluída e a reação com o veneno da víbora Russel¹⁵. Devido a sua resposta nas reações "in vitro" é que o termo anticoagulante lúpico continua sendo usado, apesar da sua associação clínica maior com fenômenos trombóticos do que com fenômenos hemorrágicos.

O AL inibe a interação de fatores da coagulação e fosfolipídios, mais particularmente contra a fração fosfolipídica do complexo ativador da protrombina ou protrombinase (fator Xa, fator V, cálcio e fosfolipídios), interferindo na conversão da protrombina em trombina. Parece que estes anticorpos agem também sobre os fosfolipídios das plaquetas interferindo, assim, na produção de prostaciclina. Podem atuar na agregabilidade plaquetária pelo aumento de liberação do cofator de adesividade plaquetária, o fator von Willebrand. Estes fenômenos explicariam a tendência paradoxal a tromboses venosas e arteriais¹⁵.

O papel do Apls parece depender da sua afinidade com os vários complexos proteicos fosfolipídicos. Fosfolipídios carregados negativamente, expostos durante a ativação plaquetária, seriam necessários para a ativação de mecanismos anticoagulantes evolvendo as proteínas C e S e a trombomodulina. Estes anticorpos podem interferir na função da proteína C ativada e através de sua interação com a trombomodulina, podem interferir na função do complexo proteína C-S. Observou-se também uma interferência nos mecanismos fibrinolíticos, ativação de complemento, ligação da proteína anticoagulante placentária e uma ação sobre a antitrombina III⁷.

Alguns autores acreditam que os Apls podem resultar mais da exposição de neoantígenos do que de uma desregulação do sistema imunológico. Lesões endoteliais persistentes ou a ativação plaquetária podem causar a exposição de alguns fosfolipídios carregados negativamente originando um estado pré-trombótico⁴.

Os Apls podem ocorrer associados ou não a LES e outras doenças autoimunes como artrite reumatóide, arterite temporal, doenças de Behcet, doenças de pele, especialmente livedo reticularis, Sjögren e doença mista do tecido conectivo.

Testes positivos transitórios, especialmente para ACL, podem ocorrer na ausência dos já citados aspectos clínicos da síndrome dos Apls, depois de episódios infecciosos agudos e também em processos crônicos infecciosos como sífilis, malária e na síndrome de imunodeficiência humana adquirida⁸.

Aparentemente a presença dos Apls pode ser induzida por drogas como fenotiazidas, especialmente clorpromazina, hidralazina, fenitoína e alguns outros compostos.

Injúrias tissulares podem desencadear o desenvolvimento de anticorpos anticardiolipina após infartos agudos do miocárdio, assim como em pacientes revascularizados.

Denomina-se síndrome primária dos Anticorpos antifosfolípides, a tríade clássica de trombose sistêmica, incluindo a cerebral, Apls e aborto, na ausência de doença autoimune. Outras manifestações, entretanto, tem sido descritas associadas a presença dos Apls: trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune; alterações neurológicas não relacionadas à trombose (mielopatias, Guillain-Barré, convulsões, coréia e psicose); alterações cutâneas como livedo reticularis; alterações valvulares de câmara esquerda; hipertensão pulmonar. Distúrbios visuais são sintomas particularmente freqüentes nestes pacientes, com Apls (alterações isquêmicas retinianas, "amaurosis fugax", sintomas visuais relacionados ou não a enxaqueca).

A síndrome de Sneddon caracterizada pela associação de AVC e livedo reticularis representa uma das síndromes associada a presença de Apls. A biópsia de pele nestes casos evidencia processo inflamatório crônico na derme, sem evidências de vasculite. A concordância entre ACL e AL não é de 100%. Nem todos os pacientes com Sneddon apresentam os Apls. Parece que são mais freqüentemente observados nos pacientes com presença de dimência associada (múltiplos infartos)⁸.

A fisiopatologia dos infartos ainda é controversa, mas foi observado a presença de trombos fibrino-plaquetários em vasos pequenos, na ausência de lesões vasculares associadas, sugerindo uma possível trombose intravascular *in situ*. Por outro lado, é freqüente o achado de lesões cardíacas, incluindo degeneração da válvula mitral e endocardite asséptica nos pacientes com Apls, as quais também podem estar envolvidas na sua fisiopatologia. O achado de vasculite é incomum. A trombose pode ocorrer tanto em pequenas como em grandes artérias e veias da circulação cerebral anterior e posterior. Foram ocasionalmente descritos infartos lacunares, lesões na substância branca e infartos extensos, mas a apresentação mais freqüente é de pequenos infartos localizados na região cortical e subcortical adjacente⁷.

Considerando estes dados, o tratamento profilático consistiria em agentes antiplaquetários; em caso de falha terapêutica poderiam ser introduzidas drogas anticoagulantes. Na ausência de manifestações autoimunes, a terapia imunomodulatória, por exemplo com corticosteróides, não é apropriada, pelo menos como terapêutica inicial, a não ser que o tratamento com drogas anticoagulantes tenha falhado.

Outras opções terapêuticas: drogas imunossupressoras como a ciclofosfamida, plasmaferese e altas doses de imunoglobulinas IV tem sido estudadas⁷.

A prevalência dos Apls nos pacientes com AVC (considerando todos os grupos etários) é de cerca de 2 a 5% até 16% dependendo do teste utilizado e da idade dos pacientes (até 46% em pacientes jovens)^{6,7,8}. Hess e cols. detectaram uma prevalência de 8,6% de ACLs em pacientes com AVCs

ou EIT, comparada com uma taxa de 1,6% em pacientes do grupo controle¹⁰. Estima-se que a frequência de recorrência de AVCs nestes pacientes seja cerca de 13 a 14% ao ano e a taxa de mortalidade, 10% ao ano¹³.

Estima-se que a incidência de trombose na população com Apls é de cerca de 30% sendo que eventos trombóticos cerebrovasculares são eventos importantes desta síndrome. Os pacientes acometidos geralmente são jovens que permanecem com sequelas importantes⁴.

A Trombose pode ocorrer tanto nos sistemas venosos, arteriais, assim como na microvasculatura, apesar de uma maior frequência das trombos venosas Brey e col. descrevem antifosfolípides detectáveis em 21 dos 46 pacientes (46%) com menos de 50 anos com AVC e episódio isquêmico transitório (EIT), comparados com somente 2 dos 26 pacientes (8%) do grupo controle com doenças neurológicas não trombóticas⁷.

Estudos retrospectivos confirmam esta tendência de apresentação na idade jovem, na ausência de doenças do colágeno e uma predisposição a eventos trombóticos múltiplos e recorrentes (estudos de Kushner e cols, Levine e cols e Coull e cols^{6,7,12,13}). Em um grande estudo multicêntrico retrospectivo (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group¹) observou-se uma frequência duas a quatro vezes maior de ACLs em 248 pacientes não selecionados com AVC, quando comparada a outros grupos de controles hospitalares, sugerindo a importância da anticardiolipina como um fator de risco independente para a doença cerebrovascular¹.

NOSSA EXPERIÊNCIA

O grupo de Doenças Cerebrovasculares da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP, realizou um estudo com o intuito de analisar o papel dos anticorpos antifosfolípides na etiologia dos AVCs na população de pacientes mais jovens atendida em nosso Serviço. Foram estudados 85 pacientes (49 mulheres e 36 homens) com a idade variando entre 14 a 45 anos, com seguimento ambulatorial de 4 a 28 meses (média de 15 meses) após o evento ictal. Baseado em dados clínicos como a presença de fatores de risco, assim como nos achados da investigação laboratorial, os pacientes foram classificados em 5 grupos conforme a etiologia mais provável:

- 1) aterotrombótica: diagnóstico angiográfico e/ou a presença de pelo menos 3 fatores de risco para arteriosclerose.
35 pacientes = 41,18%
- 2) embólica (cardiogênica: valvopatias, arritmias, miocardiopatias, infarto recente)
21 pacientes = 24,71%
- 3) etiologia indeterminada

14 pacientes = 16,47%

4) grupo miscelânea: arterite, alterações hematológicas (por exemplo a síndrome primária de antifosfolípides), intoxicações por drogas, Moya-Moya.

13 pacientes = 15,30%

5) traumática

2 pacientes = 2,34%

A investigação laboratorial na pesquisa dos Apls incluiu: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina, VDRL, pesquisa de ACL (ELISA). A metodologia utilizada nos testes imunoenzimáticos para detecção da anticardiolipina seguiu a padronização descrita por Brey e cols². Testes mais sensíveis para a detecção do AL foram realizados nos casos com prolongamento do TTPA ou quando havia uma suspeita clínica: tempo de protrombina com diluição 1/500, tempo de tromboplastina parcial ativada (diluição a 50%) e o tempo de recalcificação de plasma ativado com caulim (KCT Exner test). Todos os exames foram repetidos dois meses após o quadro ictal para evitar falsos positivos.

Destes pacientes, somente 10 pacientes (11,8%) apresentavam testes positivos para pelo menos um dos Apls (houve concomitância de ambos Apls testados, em apenas três pacientes; quatro deles apresentavam positividade somente para o AL e três, apresentavam ACL:IgM e/ou IgG. Não foi pesquisada a presença de IgA). A investigação clínica e laboratorial excluiu a associação de doenças autoimunes assim como a presença de infecções sistêmicas nestes pacientes. Seis deles apresentavam características clínicas da síndrome primária de Apls: lesões valvulares de câmara esquerda (4), aborto (4), trombose arterial: AVCI (6), trombose venosa profunda (1), Livedo reticularis confirmado por biópsia (3). Não foi observado a presença de trombocitopenia ou alterações visuais nestes pacientes. Três destes pacientes apresentavam a síndrome de Sneddon (sendo que duas delas haviam apresentado aborto). Nos outros quatro pacientes foi difícil estabelecer uma correlação entre a presença dos Apls e os AVCs pois apresentavam alterações angiográficas compatíveis com doença aterotrombótica e/ou outros fatores de risco associados: HAS, hipercolesterolemia, tabagismo e uso de contraceptivo oral.

Em relação aos achados angiográficos nos pacientes com suspeita de síndrome antifosfolípides foram observados: exame normal em quatro, oclusão de ramos arteriais distais (artéria cerebral média e posterior), em dois casos. Os demais casos evidenciaram sinais sugestivos de doença ateromatosa.

Em relação aos pacientes com provável síndrome dos anticorpos antifosfolípides, somente dois deles apresentavam histórias de eventos isquêmicos precedendo o episódio atual.

Os pacientes foram tratados inicialmente com aspirina. Um deles passou a apresentar episódios isquêmicos transitórios recorrentes e foi submetido a anticoagulação, com

boa resposta terapêutica. Duas das pacientes com Sneddon, desenvolveram quadros demenciais a despeito do tratamento (inicialmente com aspirina e depois drogas imunossupressoras).

Idade	Sexo	Quadro Clínico	AL	ACL		VDRL
				IgM	IgG	
1	43	M	AVCI + TVP	NEG	NEG	POS
2	38	F	AVCI	POS	NEG	NEG
3	35	F	TVP + AVCI	POS	POS	NEG
4	34	F	AVCI	POS	NEG	NEG
5	34	F	ABORTO + AVCI	POS	NEG	POS
6	33	F	ABORTO + AVCI	NEG	NEG	POS
7	22	M	AVCI	POS	NEG	NEG
8	35	F	SNEDDON	POS	NEG	POS
9	25	F	SNEDDON	POS	NEG	NEG
10	20	F	SNEDDON	NEG	NEG	POS

AL = Anticoagulante lúpico ACL = Anticardiolipina VDRL = Reações sorológicas: Lue TVP = Trombose venosa profunda AVCI = Acidente vascular cerebral isquêmico

Nos pacientes 1, 2, 4 e 7 não foi possível inferir uma correlação entre a presença dos Apls e os AVCIs pois apresentavam outros fatores de risco assim como achados angiográficos compatíveis com doença ateromatosa.

No presente estudo não foi possível estabelecer uma correlação entre a presença dos Apls e a gravidade da doença ou com a presença de demência. Nós pretendemos aprofundar este estudo não só aumentando nossa casuística como também complementando a pesquisa do anticoagulante lúpico com testes mais sensíveis como o teste do veneno da víbora Russel.

Apesar do papel ainda controverso dos Apls na fisiopatologia dos infartos cerebrais, a sua pesquisa, em nossa opinião, deve fazer parte da investigação clínica da etiologia dos AVCIs principalmente nos pacientes mais jovens.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao setor de Coagulação da Fundação Hemocentro do Hospital da Clínicas da FMUSP - Disciplina de Hematologia, pela realização dos testes de pesquisa para o anticoagulante lúpico.

SUMMARY

Lupus anticoagulant and anticardiolipin are members of a heterogeneous group of antibodies called antiphospholipids with varying specificities for phospholipids. They have been associated with variable thromboembolic syndrome including recurrent venous and arterial thrombosis and fetal loss. Thrombotic events may affect every organ, including the brain circulation. Stroke seems to occur in nearly 20% of the patients. Retrospective studies suggest a tendency to presentation at a young age and the frequent absence of the clinical and laboratory evidence of collagen vascular disease. In our study, Apls were detected in 11,8% of the young patients with diagnosis of

stroke. Despite the low frequency of Apls, its research must be included in the laboratory investigation for stroke mainly in the young population.

Bibliografia

- 1 Apass. Clinical, Radiological and pathological aspects of cerebro vascular disease associated with Antiphospholipids antibodies. *Stroke*, 1993, vol 24, 12(suppl 1), I120-I123.
- 2 Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology*, 1990, 40, 1190-1196.
- 3 Briley DP, Coull BM, Goodnight SH Jr. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol*, 1989, 25, 221-227.
- 4 Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanisms, clinical features and animal models. *Stroke*, 1993, vol 24, 12(suppl 1), I124-I125.
- 5 Conley CL, Hartmann RC. A haemorrhagic disorder caused by circulation anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1952, 31, 621-3.
- 6 Coull BM, Bourdette DN, Goodnight SH, Briley DP, Hart R. Multiple cerebellar infarctions and dementia associated with anticardiolipin antibodies. *Stroke*. 1987; 18:1107-12.
- 7 Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clin*, 1992, 12, 125-143.
- 8 Greaves M. Coagulation abnormalities and cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56, 433-439.
- 9 Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke: a selective review. *Stroke*, 1990, 21, 1111-1121.
- 10 Hess DC. Stroke associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke*, 1992, 23(suppl), I-23-I-28.
- 11 Kilpatrick TJ, Matkovic Z, Davis SM, McGrath CM, Dauer RJ. Hematological abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke*, 1993, 24, 12, 1945-1950.
- 12 Kuschner M, Simonan N. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and cerebral ischaemia. *Stroke*, 1989, 20:225-9.
- 13 Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol*, 1987, 44, 876-883.
- 14 Tinone G, Yamamoto FI, Comerlatti LR, Scaff M. Antiphospholipid antibodies (Apls) and ischemic stroke in the young. *Can J Neurol Sci*, 1993, suppl4, S245.
- 15 Verstrate M, Vermeylen J. Testes hematológicos e trombose. In *Trombose*, traduzido e atualizado por Fujimura AYH e cols, São Paulo: Savier, 1989, 47-59.