

Síndrome antifosfolípide primária e infecções por hepatites B e C

Jozélio Freire de Carvalho¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de sorologia positiva para hepatites B e C em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) primária. **Pacientes e Métodos:** Estudo transversal de 47 pacientes com SAF primária (critérios de Sapporo). Foram avaliados os dados demográficos, clínicos, medicações e sorologias para hepatites B e C e PCR nos resultados positivos. **Resultados:** A média de idade da população estudada foi de 38 ± 11 anos, sendo 80,8% do sexo feminino e 68% da cor branca. A média de duração da doença foi de 67 ± 61 meses (variando de 1 - 240 meses). Os eventos arteriais foram vistos em 61,7% dos casos, os venosos em 51% e os obstétricos em 38,3%. Cinco (10,6%) pacientes com SAF primária apresentaram sorologia positiva para hepatite B ou C. Desses, três pacientes foram positivos para anti-HBs, com anti-HBc positivo em apenas um deles, e os outros dois foram positivos para hepatite C. A análise da PCR qualitativa não detectou RNA do vírus C em nenhum desses dois pacientes positivos. **Conclusão:** Uma pequena percentagem de pacientes com SAF primária apresenta sorologia positiva para hepatites B e C, sendo em todos os casos pós-vacinal ou cicatriz sorológica.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípide, síndrome antifosfolípide primária, soroprevalência, hepatites, hepatite B, hepatite C.

INTRODUÇÃO

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia autoimune adquirida caracterizada pela presença de trombooses vasculares e/ou eventos obstétricos, acompanhada ou não de plaquetopenia na vigência de níveis moderados e persistentes de anticorpos antifosfolípidios.¹

Os anticorpos antifosfolípidios têm sido detectados em pacientes com doenças infecciosas, bem como relacionado ao uso de diversas medicações.² Agentes infecciosos têm sido implicados na fisiopatologia da SAF, particularmente na sua forma catastrófica.³ Embora o papel dos vírus das hepatites B e C tenha sido pouco estudado na SAF, diversos estudos mostraram a associação desses agentes virais em diversas doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren,⁴ artrite reumatoide⁵ e o lúpus eritematoso sistêmico.⁶ Por outro lado, ainda que a presença de anticorpos antifosfolípidios nas infecções virais crônicas por hepatite C seja um evento comum, essa associação raramente encontra-se relacionada com fenômenos trombóticos.

Na literatura, só existe um estudo que descreve a presença de hepatite C em pacientes com SAF.⁷ Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a frequência de soropositividade das hepatites B e C em pacientes com SAF primária.

PACIENTES E MÉTODOS

Neste estudo, foram incluídos consecutivamente 47 pacientes, de ambos os sexos, com idade de pelo menos de 18 anos, com diagnóstico de SAF segundo os critérios de Sapporo.⁸ Todos os pacientes apresentavam SAF primária, ou seja, não associada a outras doenças autoimunes. Esses pacientes são acompanhados no ambulatório de SAF do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Na consulta de avaliação, foram coletados os dados utilizados neste trabalho, bem como procedida à revisão dos prontuários médicos. Os eventos clínicos arteriais e venosos foram

Recebido em 14/04/2009. Aprovado, após revisão, em 7/08/2009. O autor declara ter recebido auxílio da Fundo de Auxílio à Pesquisa e Ensino em Reumatologia, da SBR.

1. Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Chefe do Ambulatório de Síndrome Antifosfolípide do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência: Jozélio Freire de Carvalho. Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar, sala 3.190, Cerqueira César, 01246-903. São Paulo, SP. Tel./Fax: (11) 3061-7490. E-mail: jotafc@gmail.com

todos confirmados por métodos de imagens, como ultrassonografia Doppler, cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética (RNM), arteriografia, angiogramia e angio-RNM. A presença dos anticorpos anticardiolipina (aCL) e anticoagulante lúpico (AL) foi confirmada na ocasião do diagnóstico clínico da síndrome. Uma amostra de sangue venoso foi obtida para a realização dos exames laboratoriais. As amostras utilizadas no presente trabalho foram obtidas a partir de uma soroteca de um trabalho prévio, conforme aprovação de trabalho anterior pelo Comitê de Ética em pesquisa sob número 240/07.

Testes diagnósticos: todos os testes sorológicos foram realizados por conjuntos comerciais para pesquisa de anticorpos para o vírus da hepatite C (Vitros, EUA) por meio do método de quimioluminescência amplificada. A detecção qualitativa do RNA do vírus da hepatite C, naqueles casos positivos, foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) (Roche). A sorologia para o vírus da hepatite B (Anti-HBc total, AgHBs, Anti-HBs, AgHBe, Anti-HBe e Anti-HBc IgM) foi realizada pelo método de ensaio imunoenzimático em micropartículas (MEIA, AxSym, Illinois, EUA). A triagem inicial foi feita com anti-HBc total e anti-HBs, este último para detectar os pacientes previamente vacinados.

Análise estatística: os dados foram apresentados em médias, desvios-padrão ou percentagem. Foi utilizada estatística descritiva para a apresentação dos dados.

RESULTADOS

Os pacientes incluídos neste estudo apresentaram média de idade de $38,0 \pm 11$ anos, sendo 68% da cor branca e 80,8% do sexo feminino. A média de duração de doença foi de 67 ± 61 meses (Tabela 1).

Os eventos trombóticos arteriais foram vistos em 61,7% dos casos, os venosos em 51% e os obstétricos em 38,3%. O acidente vascular encefálico foi observado em 42,5% dos pacientes, a isquemia de extremidades em 12,7%, trombose venosa profunda em 60%.

Com relação aos anticorpos antifosfolípidios, 59,6% apresentaram aCL IgG positivos com mediana de 20 (variação de 20 a 120) GPL, 53,1% aCL IgM positivos com valores médios de 20 (variação de 20-120) MPL. Trinta e oito (80,8%) indivíduos foram positivos para o AL.

Cerca de 80% dos pacientes estavam em uso de anticoagulante oral e 34% em uso de ácido acetilsalicílico. Dez (21,2%) pacientes estavam em uso de difosfato de cloroquina.

Cinco pacientes apresentaram teste positivo para hepatite B ou C. Dois pacientes (4,2%) apresentaram anticorpo para o

vírus da hepatite C, sendo que suas PCR foram negativas em três ocasiões. Ambos eram assintomáticos do ponto de vista gastroenterológico e as enzimas hepáticas eram normais. Esses pacientes apresentaram a pesquisa de crioglobulinas negativa. Interessantemente, ambos os pacientes eram do sexo feminino e uma delas havia apresentado trombose porto-esplênica e varizes de esôfago secundárias, com função hepática normal (Tabela 2).

A soropositividade para anti-HBs total foi de 6,4% (3/47). Um deles foi positivo também para o anti-HBc total, confirmando exposição prévia ao vírus e nos outros dois foi pós-vacinal (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente trabalho demonstrou que pacientes com SAF apresentam baixa frequência de soropositividade para hepatites B e C.

As vantagens deste trabalho foram a inclusão de um grupo restrito de pacientes com SAF primária, sendo que todos preencheram os critérios internacionais de classificação dessa trombofilia⁸ e foram excluídas condições de SAF secundária, pois já demonstrada a associação entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide com hepatite C.⁵

A hepatite C é considerada uma das maiores infecções virais epidêmicas de todo o mundo nas últimas duas décadas, com uma tendência crescente de descrição de fenômenos autoimunes associados a essa doença. Nesse sentido, diversos estudos revelaram que anticorpos anticardiolipina podem estar presentes em uma frequência de 3,3% a 46% dos pacientes

Tabela 1

Dados demográficos, clínicos e positividade de anticorpos antifosfolípidios dos 47 pacientes com SAF primária

	N = 47
Média de idade, (variação), anos	38,0 ± 11 (18-60)
Sexo feminino, n (%)	38 (80,8)
Cor branca, n (%)	32 (68,0)
Duração de doença, (variação), meses	67 ± 61 (1-240)
Eventos arteriais, n (%)	29 (61,7)
Eventos venosos, n (%)	24 (51,0)
Eventos obstétricos, n (%)	18 (38,3)
Positividade para aCL IgG, n (%)	28 (59,6)
Positividade para aCL IgM, n (%)	25 (53,1)
Positividade para AL, n (%)	38 (80,8)

Os dados são apresentados em média ± desvios-padrão ou percentagem; aCL: anticorpo anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico.

Tabela 2

Resumo dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos cinco pacientes com SAF primária e sorologias antivirais positivas

Pacientes	Idade (anos)	Sexo	Vírus	Anticorpo	RNA-PCR	Duração da SAF (meses)	Manifestações clínicas	AL	aCL	Crioglobulina	Alterações hepáticas (clínica e laboratorial)
1	34	F	C	Anti-HCV	N	24	TVP, lívido reticular	+	+	N	Não
2	37	F	C	Anti-HCV	N	10	TEP, perda gestacional, angina	N	+	N	Não
3	18	M	B	Anti-HBs	-	11	TVP	+	N	N	Não
4	60	M	B	Anti-HBs	-	60	AVE, plaquetopenia	+	+	N	Não
5	57	F	B	Anti-HBs, anti-HBc total	-	120	AVE, TVP, TEP, perda gestacional,	N	+		Não

F: feminino; M: masculino; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; AVE: acidente vascular encefálico; aCL: anticorpos anticardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; N: negativo.

com infecção pelo vírus C.⁹⁻¹¹ No estudo de Zachou *et al.*, que avaliou 174 pacientes com hepatite C, 50 com hepatite B e 267 controles saudáveis, os autores detectaram 21,3% de aCL IgG nos pacientes com vírus C e 14% naqueles com vírus B. Em nenhum dos pacientes havia manifestações clínicas da síndrome antifosfolípide.¹² A presença desses anticorpos antifosfolípidios em infecções por vírus B e C traz a possibilidade de um mecanismo comum levando à sua produção. Uma hipótese aventada é a indução de neoantígenos pela hepatite crônica, por meio do rompimento das membranas dos hepatócitos. A presença dos anticorpos aCL poderia ser a consequência do reconhecimento desses neoantígenos pelo sistema imunológico. Outra possibilidade aventada é a de que os vírus hepatotrópicos induzem apoptose, o que levaria a uma redistribuição dos fosfolípidios de membrana e a sua expressão aumentada na superfície das células apoptóticas e, como mecanismo final, a produção de anticorpos antifosfolípidios.^{11,13,14}

Em um estudo interessante, os autores avaliaram um banco de dados hispano-americano de manifestações autoimunes em doenças virais crônicas (HISPAMEC) e foram hábeis em descrever 45 pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C e que apresentaram um espectro de manifestações clínicas de SAF, bem como a presença de anticorpos antifosfolípidios.¹⁵

Em um estudo de 40 pacientes com infecção pelo vírus da hepatite B, 17 (42%) deles apresentaram aCL positivos, sendo os isotipos IgM e IgA os mais frequentes.¹⁶ Tem sido proposto que os mecanismos de mimetismo molecular entre agentes infecciosos e a molécula de beta-2-glicoproteína I, um cofator dos anticorpos antifosfolípidios, são capazes de induzir a formação de anti-beta-2-glicoproteína I.¹⁷ Além disso, os receptores ce-

lulares para os componentes lipídicos do envelope do vírus B incluem a anexina V e a beta-2-glicoproteína I, que poderiam ser os antígenos para a produção de antifosfolípidios.¹⁶

Prieto *et al.*, em um estudo clássico investigaram a presença de anticorpos aCL em 100 pacientes com hepatite C crônica e compararam com 52 controles saudáveis e 73 pacientes com doenças trombóticas (36 com aCL positivos). Os autores verificaram maior presença de positividade para anticorpos aCL no grupo de hepatite C (22%) do que na população saudável e, mais interessante, encontraram por meio de regressão logística que a presença de plaquetopenia, hipertensão portal e trombose prévia nos pacientes com o vírus da hepatite C (HCV) esteve relacionada com a presença de anticorpos aCL.¹⁸ Um dos nossos pacientes com sorologia positiva para o HCV apresentou também hipertensão portal, embora a doença hepatite C não foi confirmada em nenhum dos nossos pacientes, esse achado parece implicar em mecanismos fisiopatológicos comuns.

Por outro lado, o estudo da frequência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com SAF já é uma situação menos comum. Em uma descrição de 100 pacientes com SAF, sendo 68 desses SAF primária e o restante associado a outras doenças autoimunes, Cervera *et al.* descreveram 13% de infecção por hepatite C.⁷ No entanto, esse estudo não discriminou se estes 13 indivíduos eram apenas SAF primária ou associados a outra doença.

Em resumo, o presente trabalho revelou que pacientes com SAF primária apresentam uma baixa frequência de soropositividade para hepatites B e C, e em todos os casos aqui estudados, essa positividade imunológica foi secundária a cicatriz sorológica ou vacinal.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287:1088-9.
2. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990 May 1;112(9):682-98.
3. Cervera R, Bucciarelli S, Espinosa G *et al*. Catastrophic antiphospholipid syndrome: lessons from the “CAPS Registry”--a tribute to the late Josep Font. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:448-56.
4. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, *et al*. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1):1-8.
5. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(6):979-83.

6. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, *et al.* Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43(12):2801-6.
7. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, *et al.* Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10):1312-7.
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-11.
9. Dalekos GN, Kistis KG, Boumba DS, *et al.* Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenetic link to anti-phospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1):67-74.
10. Cacoub P, Musset L, Amoura Z, *et al.* Anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Multivirc Group. J Rheumatol* 1997; 24(11):2139-44.
11. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C. The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(4):277-85.
12. Zachou K, Liaskos C, Christodoulou DK, *et al.* Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(2):161-8.
13. Biron C, Andréani H, Blanc P, *et al.* Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. *J Lab Clin Med* 1998; 131(3):243-50.
14. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. New developments in viral peptides and APL induction. *J Autoimmun.* 2000 Sep; 15(2):227-30.
15. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, *et al.* Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38(7):1009-16.
16. Guglielmone H, Vitozzi S, Elbarcha O, Fernandez E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(5):500-4.
17. Matsuura E, Dier KJ, Lopez LR. Beta2- Glycoprotein I/ autoantibodies. *In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (eds). Autoantibodies 2nd ed, Elsevier, Amsterdam, pp. 687-754.*
18. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, *et al.* Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23(2):199-204.