

VASCULOPATIA CEREBRAL NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA

RELATO DE DOIS CASOS

*JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA NETO**, *ANTONIO C. SANTOS***,
*SORAIA R. CABETTE FÁBIO****, *AMÉRICO C. SAKAMOTO*****

RESUMO - Os anticorpos antifosfolípidos (aFLs) têm sido associados a várias síndromes neurológicas, destacando-se a grande incidência os infartos cerebrais. Os mecanismos responsáveis pelo comprometimento vascular encefálico em pacientes com títulos elevados de aFLs permanecem em discussão. A existência de vasculopatia relacionada a este grupo heterogêneo de imunoglobulinas é, no entanto, inquestionável. Relatamos dois casos de síndrome do anticorpo antifosfolípide primário que apresentaram enfartos cerebrais. Os achados angiográficos no primeiro sugeriam vasculite intracraniana, embora houvesse também estenose proximal sugestiva de trombose "in situ". No segundo paciente a angiografia mostrava obstrução de carótida interna, sem sinais de aterosclerose, e na necrópsia foi confirmada a hipótese de vasculopatia trombótica em múltiplos sítios. Nossos achados servem de modelo para discutirmos as controvérsias existentes a respeito da patogênese deste tipo de vasculopatia. Ou seja, se a lesão primária seria vasculite, trombose ou ambas.

PALAVRAS-CHAVE: vasculopatia cerebral, infarto cerebral, anticorpos antifosfolípedes.

Cerebral vasculopathy in the primary antiphospholipid syndrome: report of two cases

ABSTRACT - The antiphospholipid antibodies are associated with a large number of neurologic syndromes, cerebral infarct (CI) being the most common of them. In these cases the pathogenesis of the CI is poorly understood and remains controversial; however, the existence of a vasculopathy is indubitable. We report the cases of two young patients with CI and diagnosis of primary antiphospholipid syndrome who were submitted to cerebral angiograms, and one of them to necropsy. In one case the angiographic findings were similar to those of vasculitis in intracranial vessels. In the other case we observed obstruction in internal carotid artery at the angiography that looked like thrombosis in situ; at necropsy we found non-atherosclerotic obstruction in coronary arteries. In summary, is the primary lesion vasculitis, thrombosis, or both? These cases illustrate the discussion and demonstrate that vasculitic mechanisms may be involved in the vasculopathy of primary antiphospholipid syndrome even though thrombosis occur more frequently.

KEY WORDS: cerebral vasculopathy, cerebral infarct, antiphospholipid antibodies.

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SaFL) foi proposta inicialmente para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou outras doenças do tecido conjuntivo que tivessem títulos elevados deste anticorpos (aFLs) e manifestações clínicas relacionadas aos seus efeitos (trombose venosa, oclusão arterial, trombocitopenia, anemia hemolítica, perda fetal de repetição, úlceras nas

*M.D., Professor Adjunto Doutor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará; **M.D., Professor Assistente de Neurorradiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP); ***M.D., Médica Assistente do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP/USP; ****M.D., Professor Associado do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da FMRP/USP. Aceite: 14-maio-1996.

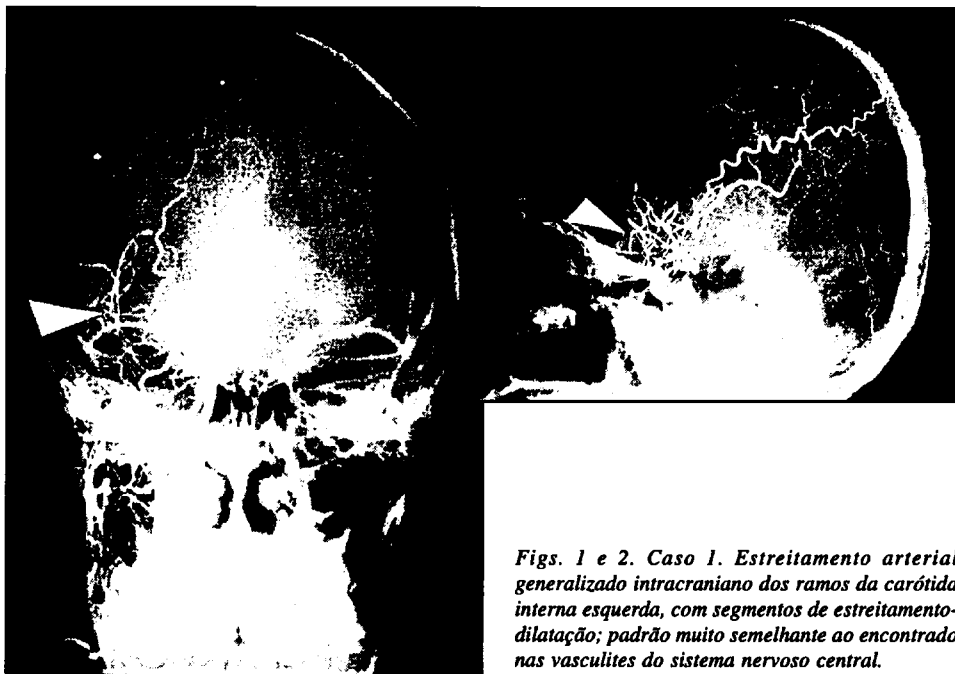
pernas e livedo reticular)^{3,6-9,12}. Posteriormente foi observada a ocorrência de casos com manifestações idênticas e com pesquisa de aFLs positiva, mas que não preenchiam critérios de LES ou de outras colagenoses. Tornou-se necessária a descrição de nova síndrome que foi chamada síndrome do anticorpo antifosfolípide primária (SaFLP) e definida pela presença de pelo menos um critério clínico maior [perda fetal de repetição, trombose arterial (infarto cerebral) ou venosa, e trombocitopenia] associado a um critério laboratorial [inibidor lúpico (IL) ou anticardiolipina (aCL) positivo]^{2,10}.

Os mecanismos responsáveis pela lesão vascular na SaFLP ainda provocam muita discussão^{1,4,5,11,13,14}. Os casos relatados a seguir ilustram bem essas controvérsias e sugerem que a patogênese deste tipo de vasculopatia tem natureza complexa, necessitando ainda de estudos suplementares até sua definitiva elucidação.

RELATO DOS CASOS

Caso 1. Paciente do sexo feminino com relato de amaurose desde a infância, não sabendo definir precisamente a época de instalação, e hipertensão arterial sistêmica. Aos 25 anos apresentou episódio de afasia de expressão e hemiparesia direita (D). A tomografia computadorizada de crânio (TC) mostrou inicialmente lesão hipodensa fronto-parietal esquerda (E). Detectamos no "screening" inicial inibidor lúpico positivo, confirmado por novo teste 4 meses após. Foram realizadas duas angiografias, sendo a primeira por ocasião do ictó inicial e a segunda 6 meses após, quando durante o seguimento, a paciente apresentou episódios transitórios de piora do déficit motor. Na primeira angiografia observamos estreitamento arterial generalizado dos ramos intracranianos e trechos de estreitamento-dilatação, principalmente no território carotídeo, à E (Figs 1 e 2). No segundo estudo observamos acentuada redução do calibre da artéria carótida interna E (Fig 3), desde a emergência até a bifurcação, com opacificação pobre da artéria cerebral média E e não opacificação da artéria cerebral anterior pelo lado E. Neste exame observamos ainda artérias vertebrais finas e irregulares com melhora do padrão ao nível da carótida D.

Caso 2. Paciente do sexo feminino com 30 anos e história de abortamentos de repetição. Desenvolveu episódio súbito de hemiparesia D e a angiografia mostrou obstrução da carótida interna E, sem evidência de lesão aterosclerótica. Decorrido um ano do primeiro ictó, "apresentou crises generalizadas reentrantes e chegou



Figs. 1 e 2. Caso 1. Estreitamento arterial generalizado intracraniano dos ramos da carótida interna esquerda, com segmentos de estreitamento-dilatação; padrão muito semelhante ao encontrado nas vasculites do sistema nervoso central.



Fig. 3. Caso 1. Irregularidade de contornos e de calibre arterial desde a carótida comum esquerda, prosseguindo até as porções proximais e distais da carótida interna; padrão encontrado nas vasculopatias tipo trombose in situ.

na unidade de emergência em coma. A TC mostrou, além de área isquêmica antiga, infarto hemisférico recente à D, com efeito de massa importante. A dosagem de anticorpo anticardiolipina mostrou acentuada elevação dos títulos. Evoluiu para o óbito e na necrópsia foram encontradas áreas de infarto encefálico comprometendo ambos os sistemas carotídeos e os vasos estudados mostraram alterações trombóticas, com ausência de sinais de vasculite. Foi observado ainda infarto do miocárdio e o estudo das coronárias apresentou, como conclusão, vasculopatia obstrutiva não-aterosclerótica.

DISCUSSÃO

Os anticorpos antifosfolípidos são um grupo de imunoglobulinas que na última década tem sido associado a várias síndromes neurológicas, principalmente infartos cerebrais em pacientes jovens^{3,6,7-9,12}. O mecanismo preciso de lesão nestes casos ainda não foi completamente elucidado, embora já esteja bem estabelecido que ocorrem alterações na coagulação com desvio da homeostase no sentido protrombótico, gerando um estado de hipercoagulabilidade propício a ocorrência de múltiplos infartos.

Vários autores têm posições diametralmente opostas no que se refere à vasculopatia da SaFLP. Alarcón-Segovia et al.¹ relataram três casos de vasculopatia associada aos aFLs em que estudaram anatomopatologicamente vasos de membros amputados e sugeriram que o processo seria possivelmente desencadeado por vasculite. Entretanto, poucos autores concordam com esta hipótese e sugerem outra patogênese. O "Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group"¹³ sugeriu predomínio de vasculopatia trombótica mas também relatou dois casos, de um total de 49 pacientes estudados angiograficamente, em que os achados foram do tipo vasculite. Nesse estudo o grande número de alterações angiográficas em pacientes sem desordens auto imunes reforçou a hipótese de

mecanismos protrombóticos, mas não foi descartada uma possível participação de mecanismos inflamatórios em alguns casos. Entretanto, Lie^{13,14}, Bacharach et al.⁵ e Hughson et al.¹¹ são categóricos em afirmar que não existe componente vasculítico nas lesões da SaFLP e que os casos diagnosticados como vasculite seriam enquadrados numa categoria denominada "vasculitic-simulators"¹⁴.

Os casos por nós relatados ilustram muito bem esta controvérsia. No primeiro caso encontramos estenoses de grandes vasos extracranianos sugestivas de trombose "in situ", mas no estudo inicial observamos ainda estreitamento difuso de ramos arteriais intracranianos, intercalados com dilatação segmentar de alguns vasos, que se analisados à luz de critérios angiográficos podem ser considerados vasculite. Ou seja, reforçam a teoria de Alarcón-Segovia et al.¹, de que mecanismos inflamatórios podem estar envolvidos em fases iniciais da vasculopatia mas, ao mesmo tempo, mostram outro aspecto interessante que é a coexistência de lesão trombótica, possivelmente sugerindo multiplicidade de mecanismos. Já o segundo caso ilustra bem as conclusões de outros autores citados^{5,11,13,14} que apontam na direção de vasculopatia exclusivamente trombótica. A comprovação anatomopatológica de vasculopatia oclusiva não-aterosclerótica, do tipo trombose "in situ", em outros sítios diferentes do sistema nervoso central, reforça a teoria de hipercoagulabilidade.

Como consequência da elucidação incompleta da patogênese das lesões vasculares na SaFLP, existem muitas divergências quanto ao tratamento destes pacientes^{6,8,15}. A maior parte dos estudos concorda que o uso de cumarínicos está indicado no caso de tromboses arteriais e oclusões venosas maiores. Os antiagregantes plaquetários, cujo protótipo é a aspirina, fica reservado para doença cerebral difusa de pequenos vasos e para tromboses venosas menores. A terapêutica com corticosteróides deve ficar reservada para os casos em que existam evidências de lupus eritematoso sistêmico ou com sintomas "lupus-like". Até o momento, as evidências apontam que a plasmaferese é de importância clínica duvidosa. Lockshin¹⁵ não utiliza agentes imunossupressores nestes casos. Já o uso de IgG intravenosa, embora a experiência até o momento seja limitada, parece trazer benefícios para os pacientes trombocitopênicos.

Em resumo, o relato deste caso reforça a idéia de que os mecanismos envolvidos na vasculopatia da SaFLP são possivelmente múltiplos. Nosso primeiro caso mostra que do ponto de vista angiográfico não é possível descartar vasculite nas fases iniciais do processo, mesmo que predominem alterações trombóticas. A detecção de lesões exclusivamente trombóticas em algumas séries pode representar apenas alterações de fase avançada e, na nossa interpretação, não garantem que em fases anteriores da vasculopatia possa ter havido algum evento vasculítico desencadeando todo o processo.

REFERÊNCIAS

1. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989;16:762-767.
2. Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-488.
3. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke* 1990;21:1268-1273.
4. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1993;24:120-123.
5. Bacharach JM, Stanson AW, Lie JT, Nichols DA. Imaging spectrum of thrombo-occlusive disease associated with antiphospholipid antibodies. *RadioGraphics* 1993;13:417-423.
6. Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:833-850.
7. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-1196.
8. Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clin* 1992;10:125-143.
9. DeWitt LD, Caplan LR. Antiphospholipid antibodies and stroke. *ANJR* 1991;12:454-456.
10. Hughes GRV, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-489.
11. Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, Bromback RA. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome. *Mod Pathol* 1993;6:644-653.
12. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KMA. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990;40:1181-1189.
13. Lie JT. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis or both? *J Rheumatol* 1989;16:713-715.
14. Lie JT. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:47-55.
15. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-247.