

Síndrome Antifosfolípide: uma Causa de Neuropatia Periférica?

Antiphospholipid Syndrome: a Cause of Peripheral Neuropathy?

Mário Sérgio Ferreira Santos⁽¹⁾, Cícero Ricardo Torres da Costa⁽²⁾, Ronnielly Melo Tavares⁽²⁾,
Marcus Vinicius Mendes de Sousa⁽²⁾

RESUMO

Síndrome antifosfolípide ou síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é uma desordem auto-imune sistêmica, que se apresenta com trombose arterial ou venosa de repetição e complicações obstétricas, na presença de anticorpos antifosfolípidos (aFL), seja anticardiolipina (aCL), anti-[beta]₂glicoproteína I (anti-[beta]₂GpI) ou anticoagulante lúpico (aL), todos envolvidos na sua patogênese. As manifestações clínicas incluem alterações cutâneas, cardíacas, pulmonares, renais e hematológicas, além de envolvimento do sistema nervoso. Várias manifestações neurológicas têm sido atribuídas à SAF. AVC (acidente vascular cerebral) é a complicação mais freqüente e de maior impacto clínico. Relato e série de casos, em diferentes publicações, têm descrito a associação entre neuropatia periférica, particularmente a síndrome de Guillain-Barré (SGB), e SAF. Faltam estudos com enfoque na neurocondução. O impacto que essas outras manifestações terão em futuras revisões para classificação dependerá de investigação clínico-epidemiológica, com desenho apropriado, para responder a essas questões.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípide, neuropatia periférica, estudos de neurocondução.

INTRODUÇÃO

É crescente o interesse pelo tema síndrome antifosfolípide (SAF). Apresentação clínica variada, diversidade de anticorpos, patogênese ainda pouco conhecida, tudo concorre para torná-la cada vez mais alvo de protocolos de pesquisa, na tentativa de ampliar seu espectro de compreensão, seja no plano diagnóstico, com reconhecimento mais precoce e validação de outros aspectos de apresentação clínica, seja passando pelo papel patogênico dos anticorpos, com foco nos mecanismos de ativação endotelial. As manifestações clínicas incluem trombozes arterial e venosa de peque-

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) or antiphospholipid antibodies syndrome is an autoimmune systemic disorder, associated with recurrent arterial and venous thrombosis and obstetric complications, in the presence of antiphospholipid antibodies. Either anticardiolipin, anti-[beta]₂glycoprotein I (anti-[beta]₂GpI) antibodies or the presence of the lupus anticoagulant phenomenon can be related to its pathogenesis. The clinical manifestations include skin disease, cardiac, pulmonary, renal and hematologic features, and neurologic involvement.

A large number of neurologic manifestations has been described in association with APS. The most common and serious complication is stroke. Case reports and case series have pointed out the relationship between peripheral neuropathy syndromes, particularly Guillain-Barré, and APS. Studies on nerve conduction in APS are lacking. Their impact in the next classification of APS will depend on the development of appropriated clinical-epidemiologic studies.

Keywords: antiphospholipid syndrome, peripheral neuropathy, nerve conduction studies.

nos e grandes vasos, complicações obstétricas, alterações cutâneas, hematológicas, cardíacas e pulmonares, além do envolvimento do sistema nervoso⁽¹⁾.

Os critérios preliminares para classificação da SAF foram publicados em 1999, a partir de um simpósio realizado em Sapporo, no Japão⁽²⁾. A revisão desses critérios, em janeiro de 2006, trouxe poucas modificações, ressaltando-se a adição da presença dos anticorpos anti[beta]₂glicoproteína I (anti[beta]₂GPI) IgG e IgM, como critério laboratorial, e a elevação dos valores de corte para os anticorpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, agora necessários em títulos moderados ou altos (acima de 40 unidades G ou M)⁽³⁾.

Recebido em 05/10/06. Aprovado, após revisão, em 13/05/07. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Estudo realizado no Setor de Pós-Graduação em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

1. Pós-graduando da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

2. Graduando de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Piauí (Facime/Uespi).

Endereço para correspondência: Mário Sérgio Ferreira Santos, Av. Kenedy, 4.560, casa 13, Cond. Terra dos Pássaros, CEP 64062-100, Teresina, PI, Brasil, e-mail: m.cl.a@uol.com.br

Existem diferenças nos testes para detecção dos anticorpos antifosfolípides (aFL). A detecção dos anticorpos aCL IgG, IgM e anti[beta]₂GPI é feita por ensaio imunoenzimático (ELISA). O anticoagulante lúpico (aL) é pesquisado por testes de coagulação e alguns desses anticorpos podem reagir com outros fosfolípides que não cardiolipina e outras proteínas diferentes da β_2 -glicoproteína I. Adicionalmente, não raramente, amostras com anticorpos aCL e anti[beta]₂GPI não apresentam atividade de anticoagulante lúpico. Também diferem quanto à sensibilidade e à especificidade diagnóstica. O aL é mais específico, e o anticorpo aCL, mais sensível. A especificidade desse último é tanto maior, quanto mais alto for o título do isotipo IgG⁽⁴⁾.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) na SAF é bem conhecido, com destaque para o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). Mas pouco se sabe sobre o envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) nessa síndrome. Tampouco existem estudos, com desenho epidemiológico apropriado, para investigar tal correlação. Com esse propósito, estamos conduzindo um protocolo de pesquisa, um desenho de estudo de corte transversal, no qual avaliamos a neurocondução de indivíduos com SAF primária, na Pós-graduação da Disciplina de Reumatologia da FMUSP. Este artigo de revisão explora a vinculação entre SAF e neuropatia periférica, a partir de busca na base de dados Medline, utilizando suas diversas estratégias, simples e avançadas. A patogênese e os critérios revisados para classificação dessa síndrome também serão apresentados.

PATOGÊNESE

Os anticorpos aFL estão envolvidos na indução do estado trombofílico da SAF. A maioria dos componentes do sistema de coagulação parece interferir na sua patogenia, incluindo a própria cascata de coagulação, a ativação e agregação plaquetária⁽⁵⁾. O que não se sabe é como esses anticorpos produzem essa modificação na homeostase do sistema de coagulação, levando à formação do trombo. Acredita-se que interagindo com as plaquetas, provoquem a liberação de constituintes dessas células, conduzindo à formação do coágulo. Em outro caminho patogênico, os anticorpos aFL, em contato com a célula endotelial, acabariam criando um estado de reatividade entre essa célula e a circulação sanguínea, com desfecho semelhante ao citado anteriormente. O fosfolípido da célula endotelial é normalmente ligado à β_2 -GpI e à protrombina. Essa

conformação é importante para a manutenção do estado de normalidade do endotélio. Na SAF, os anticorpos aFL ocupariam os espaços do complexo β_2 -GpI-protrombina, com a conseqüente ativação endotelial, abrindo caminho para a diátese da coagulação sanguínea⁽⁶⁾.

A observação (*in vitro*) da estimulação e expressão da atividade do fator tecidual da célula endotelial, a partir do soro de pacientes com SAF, estabelece um vínculo entre os aFL e o evento trombótico⁽⁷⁾, mas não define por meio de qual mecanismo isso ocorre. A ativação do complemento surge como um possível mediador dessa via patogênica: tanto a deleção genética de C3 quanto o bloqueio da ativação do complemento, usando um inibidor da C3 convertase, foram capazes de prevenir complicações gestacionais (induzidas por aFL) em animais de laboratório⁽⁸⁾. Shinzato *et al.*⁽⁹⁾ demonstraram alta frequência de fixação do complemento no soro de pacientes com SAF, observação notada indistintamente naqueles com altos títulos de aCL, sem evento trombótico. Os mesmos autores demonstraram que essa propriedade (fixação do complemento pelo aCL) é particularmente notada na trombose venosa, discriminando-a da oclusão arterial. Camundongos com deficiência nos componentes C3 e C5 do complemento apresentaram resistência à indução de trombose e ativação endotelial mediada por aFL⁽¹⁰⁾.

Os anticorpos aFL também teriam um efeito patogênico direto, ligando-se a células gliais, bainha de mielina e neurônios, modificando a função dessas estruturas⁽¹¹⁻¹³⁾.

REVISÃO DOS CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA SAF

Os critérios para classificação e diagnóstico da SAF foram revisados recentemente e publicados em janeiro de 2006⁽³⁾ (Tabela 1). O diagnóstico requer a presença de pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NA SAF

Os quadros neurológicos tradicionalmente atribuídos à SAF incluem acidente isquêmico transitório (AIT), AVC, doenças oclusivas arterial e venosa da retina, cefaléia do tipo migrânea, síndrome de Guillain-Barré (SGB), síndrome de Sneddon, doença de Degos, coréia, convulsão, neurite óptica, esclerose lúpide, pseudotumor cerebral com hipertensão intracraniana por trombose do seio venoso, além de mielopatia e paraparesia espástica tropical (Tabela 2)⁽¹⁴⁾.

TABELA 1
CRITÉRIOS REVISADOS PARA CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA SAF

Crítérios clínicos
Trombose vascular Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa, ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão
Morbidade gestacional Uma ou mais morte inexplicável de feto morfológicamente normal após a 10ª semana de gestação; ou Um ou mais partos prematuros de um neonato morfológicamente normal antes da 34ª semana de gestação por pré-eclâmpsia severa ou eclâmpsia, ou insuficiência placentária; ou Três ou mais abortos espontâneos consecutivos, inexplicáveis, antes da 10ª semana de gestação, excluídas anormalidades anatômicas, hormonais e cromossômicas paternas
Crítérios laboratoriais
Anticorpo anticoagulante lúpico Presente no plasma, em duas ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas
Anticorpo anticardiolipina Presença de anticorpo IgG ou IgM no soro ou plasma, em títulos moderados ou elevados: acima de 40 unidades G ou M, ou acima do 99º percentil, em duas ou mais ocasiões separadas por intervalo de 12 semanas, mensurado por ELISA
Anti[beta]₂GPI Presença de anticorpo IgG ou IgM no soro ou plasma (em títulos superiores ao 99º percentil), em duas ou mais ocasiões, separadas por intervalo de 12 semanas, mensurado por ELISA

TABELA 2
MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS COM A
PRESENÇA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Manifestações neurológicas focais
Doença cerebrovascular Ataque isquêmico transitório Acidente vascular cerebral isquêmico Síndrome de Sneddon Encefalopatia isquêmica aguda Trombose venosa cerebral
Convulsão parcial
Migrânea
Desordens do movimento Coréia Distonia-parkinsonismo
Síndrome do tipo esclerose múltipla
Mielopatia
Hipertensão intracraniana idiopática
Outras síndromes neurológicas Perda neurossensorial da audição Síndromes oculares Amnésia transitória global Síndrome de Guillain-Barré
Manifestações neuropsiquiátricas difusas
Convulsão generalizada
Cefaléia (não-migrânea)
Disfunção cognitiva
Demência
Outros distúrbios psiquiátricos Depressão Psicose

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS PERIFÉRICAS NA SAF

O SNP divide-se (considerando-se sua organização anatômica e funcional) em dois grandes componentes: o componente somático e o componente autonômico (formados pelas fibras nervosas somáticas e autonômicas, respectivamente). Os nervos periféricos que se dirigem ao tronco e membros são constituídos principalmente de fibras somáticas, que são responsáveis pela motricidade esquelética e transmitem a sensação superficial e a profunda, além de fornecerem informações sobre os receptores musculares e tendíneos. As fibras autonômicas são, em geral, parte do contingente populacional das fibras que trafegam nos nervos periféricos e controlam funções como sudorese e fluxo sanguíneo da musculatura esquelética⁽¹⁵⁾.

O início do SNP coincide com a emergência das radículas dorsais e ventrais, a partir da medula espinal. Essas radículas fundem-se para formar as raízes dorsais e ventrais. Cada par de raízes se junta para formar os nervos espinais, que deixam o canal vertebral e quase imediatamente se dividem em ramos dorsal e ventral. O ramo dorsal dirige-se posteriormente e inerva os músculos paraespinais e a pele ao longo da área central da região cervical, tronco e glúteos. Os ramos ventrais dos segmentos cervical, lombar e sacral formam os plexos, que originam a maioria dos nervos para os membros

superiores e inferiores, bem como para as cinturas escapulares e pélvicas⁽¹⁵⁾. O neurônio motor com seu axônio e as fibras musculares que ele inerva compõem a unidade motora⁽¹⁶⁾.

As evidências patogênicas ligando os aFL às estruturas do sistema nervoso, seja pela via trombofílica, como demonstrado em modelos animais⁽¹⁷⁾, seja a partir da ligação desses anticorpos com a bainha de mielina, num mecanismo de reação cruzada⁽¹⁸⁾, fornecem os elementos necessários para a suspeição de uma relação de causa e efeito entre os aFL e desordens do SNP. Diferentemente do SNC, a abordagem das desordens neurológicas periféricas sempre ocupou um papel secundário e, por isso mesmo, estas são subdiagnosticadas e cercadas pela barreira do desconhecimento. A eletroneuromiografia (ENMG) é, ao mesmo tempo, sensível e específica para validar o diagnóstico de neuropatia periférica^(19,20).

Ainda não existem estudos, com delineamento apropriado, utilizando estudos de neurocondução na SAF. A neurocondução é a etapa da ENMG sem o exame com agulha. Esses estudos possuem a vantagem de ser não invasivos, estandarizados e, na avaliação das polineuropatias, são incomparavelmente mais informativos que o exame com agulha (miografia)⁽²¹⁾.

A desconfiança de que haja uma vinculação patogênica entre SAF e neuropatia periférica pode ser levantada a partir do relato de casos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e aquela manifestação clínica. Este é o caso de um estudo retrospectivo⁽²²⁾ realizado num grupo de 35 crianças com LES. Quatro delas apresentavam neuropatia periférica, e todas possuíam, concomitantemente, aCL IgG e IgM em títulos moderados ou altos, detectados em duas ocasiões, separadas pelo intervalo de 6 semanas. Esses pacientes eram negativos para aL. Outras causas de neuropatia periférica, tais como infecciosa, tóxica, metabólica ou genética, foram excluídas com base em história, exame físico, hemograma, testes de funções hepática e renal, além da avaliação dos níveis de ácido fitânico, ácidos graxos de cadeia longa, vitamina B12, vitamina E, lactato e piruvato. Biópsia do nervo sural em um paciente com SAF catastrófica revelou neuropatia periférica isquêmica, com degeneração axonal⁽²³⁾. O mecanismo etiopatogênico viria da condição trombofílica produzida pela SAF no ambiente do *vasa nervorum*.

A SGB, uma polineuropatia inflamatória aguda mediada imunologicamente, é a desordem do SNP mais frequentemente relacionada à SAF. Num estudo prospectivo,

controlado e não randomizado, os aFL das classes IgA, IgM e IgG foram encontrados no grupo de pacientes com SGB, mas em nenhum dos nove pacientes do grupo controle⁽²⁴⁾. O estudo ENMG dos pacientes revelou polineuropatia desmielinizante aguda. Desordens autoimunes associadas com a SGB, como LES, esclerodermia, síndrome *sicca* e reação enxerto *versus* hospedeiro, foram excluídas, posto que algumas delas também apresentam aFL circulantes. Os autores avaliaram a resposta dos níveis de anticorpos em face da intervenção terapêutica com γ -globulina. Em um primeiro momento (1 hora após a administração), houve incremento de anticorpos IgG para cardiolipina e outros fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidilinositol e ácido fosfatídico), evento atribuído à atividade antifosfolípide da γ -globulina. Um dia após a mesma intervenção, notou-se queda dos níveis de aFL, possivelmente relacionada ao bloqueio desses anticorpos, pela γ -globulina circulante.

Em outro estudo prospectivo de 92 pacientes com SGB, os aCL IgA foram detectados em 23% dos casos, todos negativos para aCL IgM e IgG. O grupo controle constou de 82 indivíduos normais, pareados por sexo e idade, sendo 4% deles positivos para aCL IgA⁽¹⁸⁾.

Gilburd *et al.*⁽²⁵⁾, estudando o soro de pacientes com SGB, também verificaram positividade para vários aFL. Ainda não se sabe qual o papel desses anticorpos na SGB, se são a causa da desmielinização, via ativação do complemento, ou se surgem como consequência do dano à bainha de mielina⁽¹⁴⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envolvimento do SNP ainda não foi apropriadamente estudado na SAF. As atenções têm se dirigido ao SNC, provavelmente porque o impacto clínico é maior, ou porque existem mais ferramentas propedêuticas para sua aferição. Os estudos de neurocondução abrem uma janela de oportunidade diagnóstica para examinar se pacientes com SAF apresentam ou não envolvimento do SNP nas suas diferentes formas de apresentação. Eles têm a vantagem de ser não invasivos (prescindindo do exame com agulha, um complicador em pacientes anticoagulados), estandarizados e oferecer um alto grau de sensibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Cervera R, Piette JC, Font J, et al.: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46: 1019-27, 2002.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42: 309-11, 1999.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update to the classification for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2): 295-306, 2006.
4. Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *New England J M* 346(10): 752-63, 2002.
5. Louzada PJ, Simom SM, Voltarelli JC, et al.: Síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Medicina, Ribeirão Preto* 31(2): 305-15, 1998.
6. Gezer S: Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 49(12): 696-741, 2002.
7. Dobado-Berrios PM, Lopez-Pedraza C, Velasco F, et al.: The role of tissue factor in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 44(11): 2467-76, 2001.
8. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al.: Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 195(2): 211-20, 2002.
9. Shinzato MM, Bueno C, Trindade Viana VS, et al.: Complement-fixing activity of anticardiolipin antibodies in patients with and without thrombosis. *Lupus* 14 (12): 953-8, 2005.
10. Pierangeli SS, Girard G, Vega-Ostertag, et al.: Requirement of activation of complement C₃ and C₅ for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 52 (7): 2120-4, 2005.
11. Sun KH, Liu WT, Tsai CY, et al.: Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum. *Ann Rheum Dis* 51(6): 707-12, 1992.
12. Khalili A, Cooper RC: A study of immune responses to myelin and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 85(3): 365-72, 1991.
13. Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y: CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 12(12): 903-7, 2003.
14. Sanna G, D'Cruz D, Cuadrado MJ: Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 32(3): 465-90, 2006.
15. Stewart JD: Focal peripheral neuropathies. 3. ed. Montreal: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
16. Oh SJ: Principles of clinical electroneuromyography: case studies. Baltimore Maryland: Williams & Wilkins, 1998.
17. Ziporen L, Polak-Charcon S, Korezyn DA, et al.: Neurological dysfunction associated with the antiphospholipid syndrome: histopathological brain findings of thrombotic changes in mouse model. *Clin Dev Immunol* 11(1): 67-75, 2004.
18. Frampton G, Winner JB, Cameron JS: Severe Guillain-Barré syndrome: an association with IgA anticardiolipin antibodies in a series with 92 patients. *J Neuroimmunol* 19(1-2): 133-9, 1998.
19. Peripheral Nerve Society Special Report JARADEH S. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 38 (3): 478-82, 1995.
20. Kahn R: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15: 1081-3, 1992.
21. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al.: Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. *Neurology* 64(2): 199-207, 2005.
22. Harel L, Mukamel M, Brik R, Blaush, Straussberg R: Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatric Neurology* 27(1): 53-6, 2002.
23. Erten N, Saka B, Karan MA, et al.: Catastrophic secondary the antiphospholipid syndrome with peripheral nervous system involvement: a case report. *Acta Med Okayama* 58(2): 107-10, 2004.
24. Nakos G, Tziakou E, Maneta-Peyret L, et al.: Anti-phospholipid antibodies in serum from patients with Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med* 31(10): 1401-8, 2005.
25. Gilburd B, Stein M, Tommer Y, et al. Autoantibodies to phospholipid and brain extract in patients with the Guillain-Barré syndrome: cross-reactive or pathogenic? *Autoimmunity* 16(1): 23-7, 1999.