

Síndrome do anticorpo antifosfolípide e trombocitopenia induzida por heparina: relato de caso

Antiphospholipid antibody syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: a case report

Ives Alexandre Yutani Koseki¹, Rafael de Almeida², Arthur Lenz¹, Renata Verneti Giusti¹,
Vitória Borges Florencio¹, Simoni Euzébio Nunes³

RESUMO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF) é uma trombofilia mediada por autoanticorpos protrombóticos responsáveis por aumentar o risco de complicações cardiovasculares e obstétricas. O diagnóstico de SAAF requer elevação de pelo menos um dos autoanticorpos antifosfolípicos acompanhado de pelo menos um evento de trombose vascular e/ou morbidade gestacional. A Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT) é uma reação medicamentosa adversa protrombótica na qual a heparina forma complexos com fator plaquetário 4, formando neoantígenos que são reconhecidos pelos autoanticorpos. Apresentamos um caso raro de HIT associado à SAAF com tromboembolismo venoso recorrente apesar de anticoagulação.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome do anticorpo antifosfolípide, trombose, trombocitopenia induzida por heparina

ABSTRACT

Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) is a thrombophilia mediated by prothrombotic autoantibodies responsible for increasing the risk of cardiovascular and obstetric complications. The diagnosis of APS requires elevation of at least one of the antiphospholipid autoantibodies accompanied by at least one event of vascular thrombosis and/or gestational morbidity. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic adverse drug reaction in which heparin forms complexes with platelet factor 4, forming neoantigens that are recognized by autoantibodies. We present a rare case of HIT associated with APS with recurrent venous thromboembolism despite anticoagulation.

KEYWORDS: *Antiphospholipid syndrome, thrombosis, heparin-induced thrombocytopenia*

¹ Médico. (Médico residente de Clínica Médica.)

² Médico nefrologista. (Médico nefrologista.)

³ Tradutora. (Acadêmica de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense.)

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo (SAAF) é definida por eventos tromboembólicos, complicações obstétricas e elevados níveis de anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico [AL], anticorpo anticardiolipina [ACL] e/ou anti-beta-2-glicoproteína I [anti- β -2GPI]) (1,2). A incidência ocorre mais em mulheres (5:1) entre 15 e 50 anos, destacando-se os jovens com história positiva para abortos recorrentes. (1) O tratamento é realizado com anticoagulação plena com heparina no quadro agudo, seguida por varfarina a longo prazo (1,2).

Muitos indivíduos com SAAF possuem trombocitopenia concomitante, (1,3) mas, entre as causas para a redução plaquetária, a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é rara, acometendo 2% de todos os pacientes que recebem heparina, sendo que 35% dos casos também desenvolvem trombose (4,5). O tratamento é com anticoagulantes não heparinizados, como o Fondaparinux (1). Nesses casos, a trombocitopenia não reduz o risco de trombose na SAAF, não devendo ser interpretada como efeito protetor (5). O presente relato tem por objetivo descrever um caso de trombocitopenia induzida por heparina associada à SAAF.

RELATO DE CASO

Paciente E.E.S., 43 anos, sexo feminino, negra, natural e residente de Piratini, Rio Grande do Sul, hipertensa, doença renal crônica, G1P1A0, sem uso prévio de anticoncepção oral e ex-tabagista. Apresentava internação prévia, em janeiro de 2019 em outro hospital, devido à icterícia e edema de membros inferiores, recebendo alta com diagnóstico de insuficiência cardíaca. Foi encaminhada para outro hospital clínico da cidade de Pelotas/RS, devido a quadro de trombose venosa profunda (TVP), que evoluiu para tromboembolismo pulmonar (TEP), trombo cardíaco intracavitário sem mobilidade (4,1 x 2,3cm) e plaquetopenia induzida por heparina. Durante a internação, iniciou-se investigação para trombofilias, sendo somente o anticorpo ACL IgM fortemente reagente (titulação > 150). Recebeu alta hospitalar sem diagnóstico definido com orientação de seguir acompanhamento ambulatorial com varfarina e manter o RNI entre 2-3. Não seguiu como orientado, ajustando a dose da medicação por conta.

A paciente foi encaminhada ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Pelotas em maio de 2019 devido a DRC agudizada, hematúria macroscópica e dor abdominal difusa leve. No dia da internação, apresentava um RNI 4,5, sendo optado pela retirada da varfarina. Em nosso serviço, realizamos novamente investigação para trombofilias (fator V Leiden, deficiência de antitrombina III, proteína C e S e hepatopatias), constatando apenas AL reagente nos métodos TTPA e DRVV. Em virtude da história prévia de plaquetopenia induzida por heparina (enoxaparina), optamos

por iniciar fondaparinux 7,5mg e AAS 100mg/dia e reintroduzimos a varfarina após redução de RNI (1,78), mantendo alvo RNI 2-3 com melhora dos sintomas. Realizada angiotomografia de abdome, a qual não constatou trombose. Apesar disso, paciente evoluiu com novo quadro de tromboembolismo pulmonar algumas semanas após.

DISCUSSÃO

Neste relato de caso, apresentamos uma paciente com SAAF em uso irregular de varfarina e história prévia de plaquetopenia induzida pela heparina, que desenvolveu quadro de tromboembolismo venoso recorrente.

A SAAF é uma trombofilia por autoanticorpo, sendo caracterizada por, pelo menos, um critério clínico (trombose vascular ou morbidade gestacional) e elevados níveis de anticorpo antifosfolípideo (AAF) (1,2). O AL correlaciona-se melhor com eventos clínicos do que a ACL e anti- β 2GPI. Podem ocorrer resultados falso-positivos de AL em doentes tratados com varfarina, heparina, ou anticoagulantes orais diretos, não sendo indicada sua solicitação laboratorial para investigação em vigência dessas medicações. Títulos moderados a altos de aCL ou anti- β 2GPI IgG e IgM correlacionam-se melhor com eventos clínicos do que títulos mais baixos, e o Anti- β 2GPI IgG tem maior associação a eventos do que anti- β 2GPI IgM (2). A HIT é uma reação adversa pró-trombótica após administração de heparina, devido à formação de complexos entre este anticoagulante com o fator 4 plaquetário, formando neoantígenos que são reconhecidos por autoanticorpos (antiHPF4/HAPA) (3). No presente caso, a paciente apresentou ACL reagente forte e novo exame, após 5 meses, com AL reagente. Além disso, apesar da ausência de morbidade gestacional, apresentava história prévia de TVP, TEP, trombo intracavitário e queda na contagem de plaquetas < 50.000 após administração da enoxaparina.

Em virtude da ausência de estudos populacionais, a verdadeira prevalência de positividade de AAF na população em geral não é conhecida (2). A HIT ocorre em cerca de 2% de todos os pacientes que recebem heparina, dos quais cerca de 35% desenvolvem trombose (4,5). A SAAF é semelhante ao HIT, do ponto de vista que é mediada por autoanticorpos que são protrombóticos e inflamatórios. A correlação entre SAAF e predisposição para HIT é incerta (3). A ativação plaquetária acontece em pacientes com SAAF, podendo ocorrer liberação de antiHPF4, que pode ligar-se ao sulfato de heparina nas células endoteliais, e este complexo poderia desencadear a geração de anticorpos da HIT. Essa cascata de reação poderia aumentar se o paciente com SAAF for tratado com heparina. Os anticorpos da HIT podem também causar danos vasculares e resultar em mudanças estruturais da membrana fosfolípida das células endoteliais, relacionando-se com a formação de AAF (5). Em um estudo com 20 pacientes com SAAF, constatou-se a presença de anticorpos contra heparina em

3 pacientes, mesmo sem história prévia de uso da medicação ou HIT diagnosticado no passado, podendo aumentar a predisposição para HIT (3). Em um outro estudo com 69 pacientes com AAF, 14,5% dos casos também apresentavam anticorpos da HIT, sendo que apenas 3 casos tinham história prévia de uso de heparina (6). Em um relato de caso de uma paciente de 19 anos com SAAF, mutação do fator V de Leiden e tromboembolismo venoso (TEV), houve desenvolvimento de plaquetopenia e extensão da trombose 16 dias após uso de heparina não fracionada. A hipótese diagnóstica foi de HIT, mas os exames laboratoriais para o mesmo foram negativos, apesar da melhora do quadro após mudança do anticoagulante. Os autores do referido artigo recomendam que o diagnóstico seja primariamente clínico e que os resultados laboratoriais sejam analisados com cautela, a fim de não retardar o tratamento (7). A maioria dos casos publicados de HIT não relata confirmação pela presença de anticorpos patogênicos ativadores de plaquetas com ensaio de liberação de serotonina (8,9). No presente relato, a paciente apresentava história prévia de HIT sem diagnóstico confirmatório laboratorial, permanecendo, devido a questões burocráticas, com incapacidade de realização do método, adotando-se apenas o critério clínico para o diagnóstico.

A base do tratamento para o tromboembolismo secundário à SAAF é a heparina, no cenário agudo, e antagonista da vitamina K a longo prazo (1,2). Na HIT, o tratamento é a substituição da heparina por anticoagulante não heparinizado (argatroban, bivalirudina, fondaparinux) (3,10,11). O fondaparinux, um pentassacarídeo sintético de ligação à antitrombina aprovado para a profilaxia e tratamento do TEV e TEP em casos sem HIT, tem meia-vida longa antifator Xa de aproximadamente 17 horas, não aumenta consideravelmente o valor do RNI, sendo mais fácil a introdução com a varfarina do que após o uso do argatroban, o qual pode aumentar os níveis do RNI e, muitas vezes, necessitando de suspensão temporária da medicação para iniciar o antagonista da vitamina K (8,12). A dosagem terapêutica padrão para o fondaparinux é de 7,5 mg, subcutâneo, 1 vez ao dia. (10) Em um estudo com 16 pacientes com HIT que receberam fondaparinux, todos apresentaram recuperação da contagem de plaquetas sem desenvolver novo episódio de trombose durante o tratamento (8). Em um relato de caso de uma mulher de 26 anos com lúpus eritematoso sistêmico, SAAF e TEP, desenvolveu queda da contagem de plaquetas após administração da enoxaparina em dose terapêutica, suspeitando-se de HIT sem realização de exame laboratorial confirmatório. A enoxaparina foi substituída por fondaparinux com boa resposta da contagem de plaquetas. Além disso, foi optado pela não manutenção com

varfarina devido à baixa adesão da paciente com a medicação, permanecendo apenas com fondaparinux. A mesma permaneceu 18 meses sem episódios trombóticos (13). No presente caso, em virtude do conhecimento prévio de HIT, iniciou-se fondaparinux em dose terapêutica e varfarina com meta de RNI entre 2-3. Apesar disso, apresentou novo quadro de TEP 2 meses após.

REFERÊNCIAS

1. Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18):2317-30.
2. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-110.
3. Adediran S, Agostino N. Coexistence of Antiphospholipid Syndrome and Heparin-Induced Thrombocytopenia in a Patient with Recurrent Venous Thromboembolism. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:1-4.
4. Levy Y, Berla M. The complexities of anticoagulation in the antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(1):54-6.
5. Hoppensteadt DA, Walenga JM. The Relationship Between the Antiphospholipid Syndrome and Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(1):1-18.
6. Satoh T, Tanaka Y, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, Kuwana M. Heparin-dependent and -independent anti-platelet factor 4 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(9):1721-8.
7. Ahmad R, Chaudhry S. Heparin Induced Thrombocytopenia in a Patient with Antiphospholipid Syndrome. *J Blood Disord Transfus*. 2019;10(1):9-11.
8. Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI, Schulman S, Spyropoulos AC, Eikelboom JW. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: A 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2389-96.
9. Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: A single-center experience. *Clin Appl Thromb*. 2010;16(6):663-7.
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-304.
11. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019;5(1).
12. Garcia Junqueira DR, das Graças Carvalho M, Perini E. Trombocitopenia induzida por heparina: Revisão de conceitos de uma importante reação adversa a medicamentos. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):161-6.
13. Arepally GM. Clinical platelet disorders heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2864-72.

✉ Endereço para correspondência

Ives Alexandre Yutani Koseki

Rua Jose Pinto Martins, 892/23
96.020-350 – Pelotas/RS – Brasil

☎ (53) 3284-4900

✉ ives.alexandre@hotmail.com

Recebido: 25/2/2020 – Aprovado: 3/5/2020