

Síndrome Antifosfolípide

O diagnóstico é dependente da detecção de anticorpos circulantes.

A **síndrome antifosfolípide (SAF)** é uma alteração autoimune heterogênea caracterizada por eventos tromboembólicos arteriais ou venosos e complicações obstétricas, associada à evidência laboratorial persistente de anticorpos antifosfolípidios (aFL). Ao contrário de outras doenças autoimunes onde, mesmo na ausência de autoanticorpos, as características clínicas sozinhas são usadas para diagnosticar a doença (como o anticorpo antinuclear no Lupus), a síndrome antifosfolípide requer a detecção de autoanticorpos. Existe um predomínio em mulheres (F: M = 4 - 5: 1), como em outras doenças autoimunes, e a faixa etária prevalente está entre 30 a 40 anos de idade.

Indicações para testes:

Tromboses venosas ou arteriais
 Morbidade relacionada à gravidez
 Indicações adicionais: doenças auto-imunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES)
 presença de endocardite, livedo reticular, trombocitopenia, anemia hemolítica, microangiopatia trombótica.

Mecanismos fisiopatológicos subjacentes à trombose e perda gestacional na SAF incluem a ativação celular induzida por anticorpos antifosfolípidos, inibição do anticoagulante natural, sistemas fibrinolíticos e ativação do complemento, entre outros.

O **diagnóstico da SAF** requer a associação de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial, comprovado por exames feitos em duas ocasiões distintas, com um intervalo de mais de três meses e menos de cinco anos. A SAF pode ser primária ou associada a outras doenças, como o lúpus eritematoso.

Avaliação laboratorial: A avaliação laboratorial pode ser um desafio; os ensaios antifosfolípidos são afetados por fatores do paciente (inflamação, uso de anticoagulantes) e variabilidade interlaboratorial.

Os três testes incluídos nos critérios de classificação são:

01

Atividade de anticoagulante lúpico (AL ou anticoagulante lúpico)

Anticoagulante lúpico é um subgrupo de aFL que se ligam a proteínas associadas a fosfolípidios de complexos da coagulação e alteram testes de coagulação dependentes de fosfolípidios. Corresponde a uma medida do efeito funcional dos anticorpos na coagulação, notadamente no aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).

A presença do anticoagulante lúpico está relacionada a prognóstico associado ao maior risco de trombose recorrente e perda fetal. Devem ser realizados, pelo menos dois ensaios de coagulação dependentes de fosfolípidios, para identificar a atividade de AL.

Passos para confirmar a presença de anticoagulante lúpico:

Prolongamento de um ensaio de coagulação dependente de fosfolípidios:

Diluir Tempo do veneno de Russel Viper (DRVVT) ou aPTT diluído



Evidência de um inibidor demonstrado através da mistura de estudos:

Misturar plasma normal em uma proporção de 1:1 ou similar com a amostra de pacientes



Confirmação da natureza do inibidor (fosfolípido-dependente)

Reversão do prolongamento pela adição de excesso de fosfolípidios, o que neutraliza os anticorpos antifosfolípidos.



Falta de inibição específica de qualquer fator de coagulação

Existe uma significativa variabilidade, particularmente em ensaios de fase sólida para anticorpos anti-β2GPI (anti-beta2 glicoproteína I) e aCL (anticardiopina).

A anticoagulação com heparinas ou administração de anticoagulantes orais podem levar a testes falso-positivos para AL, mesmo na presença de um PTTA normal.

02

Anticorpo anticardiopina (Anticorpos aCL, IgG e IgM)

O teste detecta anticorpos contra cardiolipina (geralmente de origem bovina ou humana). Habitualmente, é feito tanto para os IgG como para IgM e, em alguns casos, IgA. Os resultados são relatados como GPL e MPL que são unidades padronizadas em relação a quantidade de preparações purificadas com cardiolipina que ligam

os anticorpos. Para aumentar a especificidade no critério de Sydney, o *cut off* foi elevado para acima de 40 unidades, tanto em MPL como GPL.

03 **Teste de anticorpos anti-β2GPI, IgG e IgM** - A β2 Glicoproteína I (β2GPI) é, de fato, a porção que reage nos testes anticardiolipina. A partir deste conhecimento, foram disponibilizados ensaios que detectam anticorpos das classes IgG e IgM contra a β2GPI.

Critérios para diagnóstico

Os critérios de Sapporo, os primeiros de consenso para o diagnóstico de Síndrome Antifosfolípide, foram propostos em 1999 e atualizados em 2006, após conferência em Sidney, Austrália. Incluem critérios laboratoriais e clínicos, e o diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos um de cada.

Critérios revisados para a classificação de SAF (Sidney, 2006)

Clínicos

- 1 - Trombose vascular (venosa ou arterial) comprovada por imagem ou histopatologia e sem evidência de inflamação na parede dos vasos.
- 2 - Complicações gestacionais:
 - Ocorrência de uma ou mais mortes intra-uterinas de feto com morfologia normal, a partir da 10ª semana gestacional
 - Nascimento de um ou mais prematuros (com menos de 34 semanas) com morfologia normal, tanto em decorrência de eclampsia/pré-eclampsia grave quanto de evidência objetiva de insuficiência placentária
 - Ocorrência de três ou mais abortos espontâneos consecutivos antes da 10ª semana gestacional, excluindo-se anormalidades anatômicas e hormonais, bem como anomalias cromossômicas maternas e paternas.

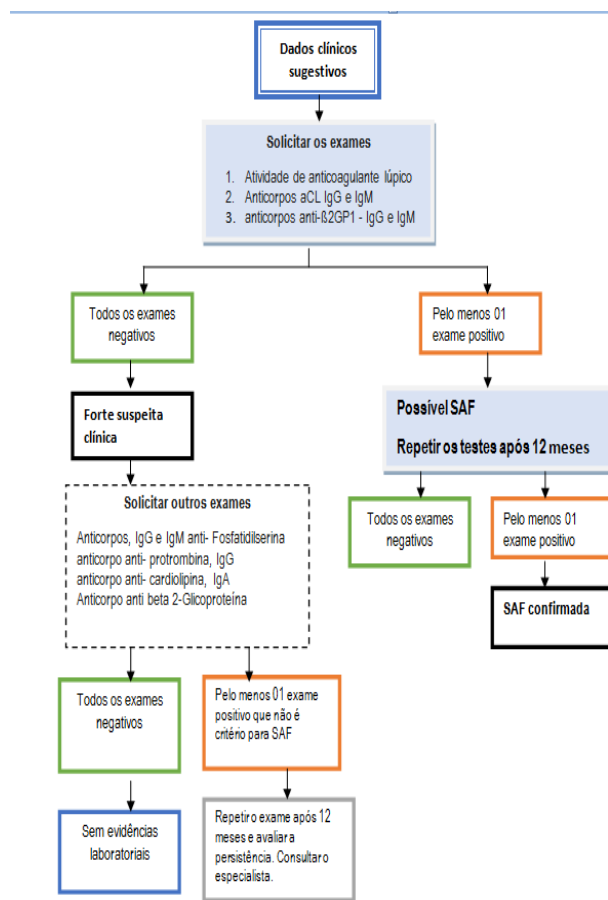
Laboratoriais(*)

- 1 - Presença do anticoagulante lúpico
- 2 - Identificação de anticorpos anticardiolipina das classes IgG ou IgM (acima de 40 GPL ou MPL ou em título > percentil 99)
- 3 - Encontro de anticorpos anti-β2- glicoproteína I das classes IgG ou IgM (em título > percentil 99)

(*) Em duas ou mais ocasiões em intervalo superior a 12 semanas

Em pacientes com testes negativos, outros exames podem ser solicitados para complementar a investigação, porém, os mesmos não fazem parte dos critérios de diagnóstico.

Segue um algoritmo sugestivo, adaptado de: "ARUP Consult, an ARUP Laboratories test selection tool for healthcare professionals (<https://arupconsult.com>)" para abordagem de pacientes com sinais e sintomas sugestivos de Síndrome antifosfolípide.



Principais aspectos clínicos:

- Se não tratada, a síndrome antifosfolípide pode levar à incapacidade permanente, à morbidade materna ou perinatal grave ou até à morte.
- Os sintomas podem ocorrer em praticamente todos os sistemas.
- Trombose venosa e acidente vascular cerebral são as manifestações trombóticas mais comuns.
- Durante a gestação, a síndrome está associada a resultados adversos maternos e fetais.
- O teste anticoagulante lúpico é o mais útil porque a positividade se correlaciona mais fortemente com as manifestações clínicas.
- A doença valvular cardíaca é uma manifestação clínica importante e pode contribuir para o risco de acidente vascular cerebral.

Assessoria Científica – Lab Rede

Referências

- 1- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4: 295–306.
- 2- Chaturvedi S, McCrae KR. The antiphospholipid syndrome: still an enigma. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2015;2015:53-60.
- 3- Cohen D1, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Clinical Review Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. BMJ. 2010 May 14; 340:c2541.