

CASO CLÍNICO

Acta Med Port 2010; 23: 921-926

TROMBOSE DO SISTEMA VENOSO PORTA

Após o Parto numa Doente com Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

Carlos VERÍSSIMO, Teresa MATOS, Luís DUTSCHMAN, Isilda ROCHA

RESUMO

Introdução: A síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF) é uma trombofilia auto-imune de etiologia mal definida e que condiciona trombozes vasculares e complicações gestacionais.

Caso clínico: Uma mulher de 27 anos de idade com diagnóstico de SAAF previamente estabelecido recorreu ao Serviço de Urgência por dor no hipocôndrio direito cinco dias após parto eutócico de termo. As análises demonstraram elevação das transaminases e trombocitopenia. A TC abdominal evidenciou alterações do parênquima hepático sugestivas de enfarte por isquémia venosa. O eco-doppler abdominal documentou trombose do ramo esquerdo da veia porta com inversão do fluxo e arterialização da vascularização do lobo esquerdo do fígado. Foi instituída terapêutica com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e corticóides e observou-se progressiva melhoria clínica, analítica e imagiológica.

Discussão: A trombose aguda da veia porta ou dos seus ramos é extremamente rara na ausência de factores de risco loco-regionais e a principal complicação é a necrose intestinal.

SUMMARY

POSTPARTUM PORTAL VENOUS SYSTEM THROMBOSIS In a Patient with Antiphospholipid Syndrome

Introduction: Antiphospholipid Syndrome (APS) is an immune thrombophilia of unknown etiology which leads to vascular thrombosis and gestational complications.

Clinical report: A 27-year old woman who had been diagnosed APS four years before was admitted in the Emergency Room five days after a pain in the upper right abdominal quadrant. Blood analysis revealed AST and ALT rise and thrombocytopenia. CT scan was suggestive of liver infarction due to venous ischemia. Abdominal eco-doppler diagnosed vena porta left branch thrombosis and compensatory arterial circulation. Treatment included low molecular weight heparin and corticosteroids which led to progressive clinical, laboratory and imagiological recovery.

Discussion: Portal venous system thrombosis is extremely rare in the absence of local risk factors and the most common and catastrophic complication is intestinal necrosis.

C.V., T.M., I.R.: Serviço de Ginecologia/Obstetrícia. Hospital Fernando Fonseca. Amadora

L.D.: Serviço de Medicina Interna. Hospital Fernando Fonseca. Amadora

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAAF) é uma trombofilia autoimune, afecta predominantemente as mulheres e a sua origem pode ser primária ou secundária a patologias como o lúpus eritematoso sistémico (LES) e Hepatite C e consumo de fármacos como a clorpromazina. Encontram-se descritos múltiplos anticorpos de etiologia ainda não completamente esclarecida e cuja incidência aumenta com a idade. Somente o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I são valorizados na prática clínica.

Os anticorpos antifosfolípidos (AAF) ocorrem em 15% das mulheres com abortamento recorrente do primeiro trimestre e em 21% das mulheres com abortamento do segundo trimestre¹. Comparativamente, em apenas 2% das grávidas de baixo risco são documentados AAF¹.

As manifestações clínicas incluem trombose vascular e complicações gestacionais. Os critérios diagnósticos encontram-se bem estabelecidos² (Quadro 1). A presença de mais do que um parâmetro laboratorial associa-se a morbilidade mais elevada e maior número de desfechos obstétricos adversos^{3,4}. A tripla positividade, aliada aos antecedentes pessoais de trombose vascular, condiciona um elevado risco de repetição de evento tromboembólico (*odds ratio* = 57,5) e perda gestacional (*odds ratio* = 34,4)⁴. Dos três anticorpos, o mais específico para a SAAF e o que mais se relaciona com as tromboses vasculares é o anticoa-

gulante lúpico⁵. Não se justifica o rastreio de mulheres assintomáticas, uma vez que os anticorpos anticardiolipina e o anticoagulante lúpico encontram-se presentes, respectivamente, em 1,0 a 5,6% e 1,0 a 3,6% dos indivíduos saudáveis⁶⁻⁸. Recomenda-se que as determinações laboratoriais sejam efectuadas em doentes com tromboembolismo ou complicações gestacionais atribuíveis à SAAF e a todos os doentes com LES. Quando é documentado um valor anormal, o painel analítico deve ser repetido decorridas 12 semanas⁹.

Para além das perdas gestacionais existem outras complicações da SAAF associadas à gravidez, designadamente, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, oligoâmnios, descolamento da placenta normalmente inserida, restrição do crescimento intra-uterino, trombocitopénia e síndrome de HELLP. A fisiopatologia do desfecho obstétrico desfavorável assenta nos fenómenos tromboembólicos e lesão endotelial do leito vascular útero-placentário, vasculopatia decidual, metabolismo anormal do ácido araquidónico favorecendo a síntese de tromboxano, activação plaquetária, perturbação da implantação embrionária e interferência na invasão trofoblástica da decídua materna.^{1,10} Na ausência de perda gestacional prévia, as grávidas com anticorpos anticardiolipina às 10 semanas têm um risco de morte fetal intra-uterina, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intra-uterino 52, 22 e 18 vezes maior, respectivamente¹.

As ferramentas terapêuticas durante a gravidez têm sido objecto de diversos estudos, preconizando-se a utili-

Quadro 1 – Critérios diagnósticos da SAAF

Critérios clínicos (um dos seguintes)

1. Trombose vascular

a) um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão, excluindo trombose venosa superficial. A trombose tem de ser confirmada por critérios objectivos e validados (exame imagiológico ou histopatológico; neste último caso não deve ser observado processo inflamatório parietal significativo).

2. Patologia obstétrica

a) uma ou mais mortes *in útero* inexplicadas de fetos com 10 ou mais semanas de gestação, com morfologia normal, documentada ecograficamente ou por exame histopatológico;

b) um ou mais partos pré-termo (< 34 semanas de gestação), de fetos morfologicamente normais, associados a eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentar;

c) três ou mais abortos espontâneos inexplicados consecutivos (< 10 semanas de gestação), excluídas causas anatómicas maternas, hormonais e cromossómicas.

Critérios laboratoriais (um dos seguintes)

1. **Anticoagulante lúpico:** presente no plasma em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectado de acordo com as normas da *International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific subcommittee on lupus anticoagulant/phospholipid dependent antibodies)*.

2. **Anticorpo anti-cardiolipina** (IgG ou IgM): valores séricos ou plasmáticos acima do percentil 99 ou > 40 unidades 40 GPL (IgG *phospholipids*) ou > 40 unidades MPL (IgM *phospholipids*), em duas amostras com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectados segundo metodologia ELISA. [1 GPL = 1 μ L/mL de imunoreactividade do anticorpo anti-cardiolipina isotipo IgG; 1 MLP = 1 μ L/mL de imunoreactividade do anticorpo anti-cardiolipina isotipo IgM].

3. **Anticorpos anti- β 2-glicoproteína I** (IgG ou IgM): valores séricos ou plasmáticos acima do percentil 99, em duas amostras com pelo menos 12 semanas de intervalo, detectados segundo metodologia ELISA.

zação de ácido acetilsalicílico (AAS) e heparina de baixo peso molecular. Nas grávidas com SAAF sem terapêutica a taxa de abortamento pode atingir 90%, contrastando com uma taxa de 71% de nados-vivos quando é administrada a associação farmacológica ou mesmo 42% quando se prescreve somente AAS¹. Não existem diferenças entre os dois esquemas de tratamento após as 13 semanas de gestação, indicando que o principal benefício da heparina é obtido no primeiro trimestre¹. A continuação da terapêutica após as 34 semanas não influencia a ocorrência de complicações tardias da SAAF¹. Não obstante a terapêutica, 8% das grávidas com SAAF apresenta enfartes placentários (1% na população obstétrica geral) e 24% tem um parto pré-termo¹.

CASO CLÍNICO

Uma doente de 26 anos de idade foi referenciada à consulta de Medicina Materno-Fetal para aconselhamento pré-concepcional por SAAF diagnosticada três anos antes, no contexto de trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo. O duplo painel analítico, com mais de 12 semanas de intervalo, tinha evidenciado a presença de anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina (IgG), anticorpos anti-β2-glicoproteína I (IgG e AAF (IgG e IgM). A ecocardiografia tinha diagnosticado prolapso da válvula mitral (PVM). Encontrava-se hipocoagulada com varfarina (INR alvo de 2,0). Não existiam quaisquer antecedentes obstétricos. O exame objectivo geral e ginecológico era normal. A doente foi esclarecida acerca dos riscos de uma gravidez, aceitando-os. Descontinuou-se a varfarina e prescreveu-se ácido fólico, nadroparina 2850 UI anti-Xa SC 12/12 h e suplemento de cálcio.

Decorridos seis meses a doente engravidou. Na consulta do primeiro trimestre introduziu-se AAS 100 mg PO 24/24 h e substituiu-se a nadroparina por enoxaparina 4000 UI anti-Xa SC 12/12 h, dose que manteve até ao final da gestação, a qual decorreu sem intercorrências significativas e culminou num parto eutócico às 38 semanas (nado-vivo com 2845 g e índice de Apgar:

9-9-10). Subsequentemente, foi medicada com enoxaparina 4000 UI anti-Xa SC 12/12 h e teve alta 48 horas após o parto com indicação para manter a terapêutica e referenciada à consulta de Medicina Interna.

Três dias após a alta regressou ao Serviço de Urgência por quadro clínico com 30 horas de evolução caracterizado por dor muito intensa no hipocôndrio direito, tipo moinha, com irradiação para o flanco e região lombar homolaterais, acompanhada por náuseas e vômitos. Exame objectivo: TA – 129/85 mmHg; FC – 92 bpm; temperatura timpânica – 36,9°C; taquipneica; palpação abdominal muito dolorosa no hipocôndrio direito com renitência, defesa e reacção peritoneal. Análises: hemoglobina – 9,6 g/dL, leucócitos – 15 600/mm³, neutrófilos – 78%, plaquetas – 58 000/mm³, esfregaço do sangue periférico – hipocromia, sem outras alterações morfológicas, APTT – 30,1 segundos [26,1-33,2], INR – 0,9, D-dímeros – 578 µg/L [<190], fibrinogénio – 943 mg/dL [170-410], AST – 201 UI/L [3-37], ALT – 200 UI/L [30-65], LDH – 281 UI/L [100-190], fosfatase alcalina – 84 UI/L [50-136], γGT – 55 UI/L [5-55], bilirrubina total – 0,21 mg/dL [0,30-1,00], bilirrubina directa – 0,07 mg/dL [<0,30], amilase – 77 UI/L [25-115], creati-

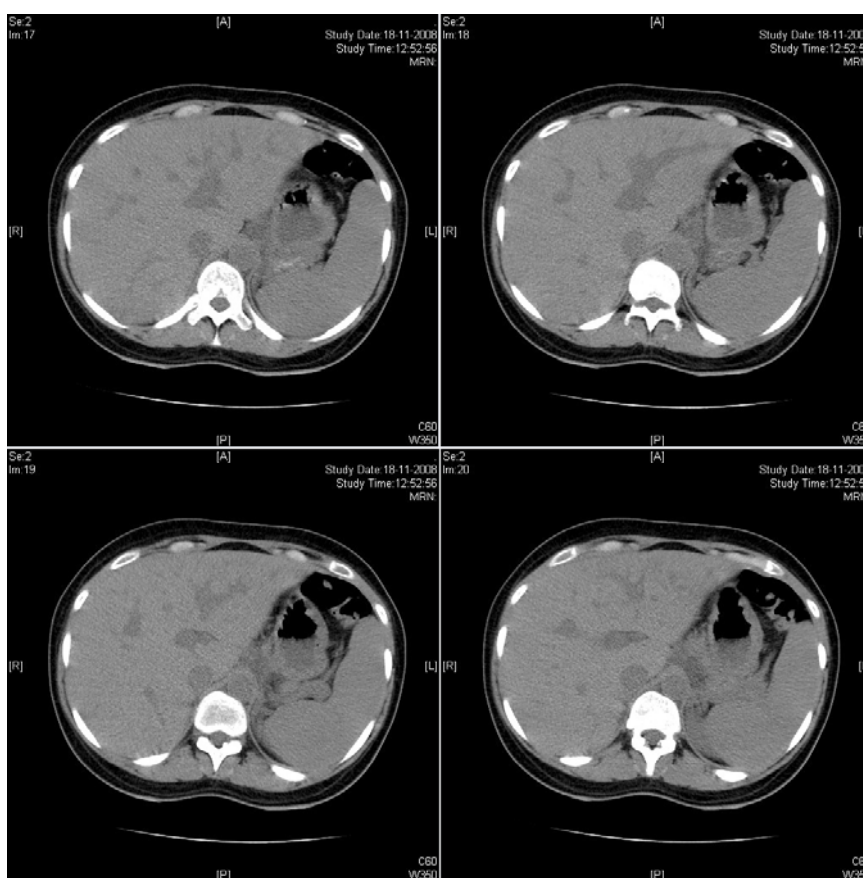


Fig. 1 – TC abdominal: hipodensidade e ausência de impregnação do contraste endovenoso nos ramos segmentares do lobo esquerdo da veia porta (segmentos II e III), traduzindo prováveis zonas de enfarte por isquémia venosa

nina – 0,6 mg/dL [0,6-1,0], ureia – 11 mg/dL [10-50], CK – 28 UI/L [21-215], troponina I – 0,05 ng/mL [< 0,10], ácido úrico – 3,2 mg/dL [2,6-6,0], haptoglobina – 270 mg/dL [30-200], PCR – 6,8 mg/dL [< 1,0], exame sumário da urina – normal, gasimetria do sangue arterial – alcalose respiratória. A tomografia computadorizada abdominal (Figura 1) constatou hipodensidade e ausência de impregnação do contraste endovenoso nos ramos segmentares do lobo esquerdo da veia porta (segmentos II e III); alterações da densi-

dade do parênquima do lobo esquerdo, traduzidas por áreas periféricas hipodensas, de limites mal definidos, que não impregnavam o contraste, a maior com cerca de 3,5 cm de maior eixo e que sugeriam zonas de enfarte por isquémia venosa; e fina lâmina de líquido peri-hepática.

O eco-doppler abdominal (Figura 2) salientou: área hiperecogénica no lobo esquerdo com 3,6 cm de maior eixo, correspondendo a provável zona de enfarte; trombose do ramo esquerdo da veia porta com inversão do fluxo sanguíneo; exuberante arterialização do lobo esquerdo (picos sistólicos de 26 cm/s [normal: < 16 cm/s]); veia esplénica, veias supra-hepáticas e veia cava inferior permeáveis. A doente foi transferida para uma Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) [score APACHE IV: 60 (taxa de mortalidade prevista: 3,6%; duração prevista do internamento: 2,7 dias); score SAPS II: 6; score SAPS II expandido: 2,9 (taxa de mortalidade prevista: 0,5%)] e iniciou terapêutica com dexametasona 12 mg EV 12/12 h (2 tomas), enoxaparina 6000 UI anti-Xa SC 12/12 h (100 UI anti-Xa/Kg SC 12/12 h), analgesia com morfina e metilprednisolona 1 g EV 24/24 h (três dias). Observou-se progressiva melhoria clínica e laboratorial, pelo que a doente foi transferida para um serviço de Medicina Interna após três dias, registando-se normalização da função hepática e da contagem de plaquetas. Nove dias após a admissão hospitalar o eco-doppler abdominal documentou patência de ambos os ramos da veia porta e ausência de sinais de hipertensão portal (HTP). A puérpera teve alta nesse dia, medicada com prednisolona 20 mg PO 24/24 horas, varfarina 5 mg PO 24/24 horas e suplemento de ferro. Três meses após a alta apenas mantinha terapêutica com varfarina e encontrava-se assintomática.

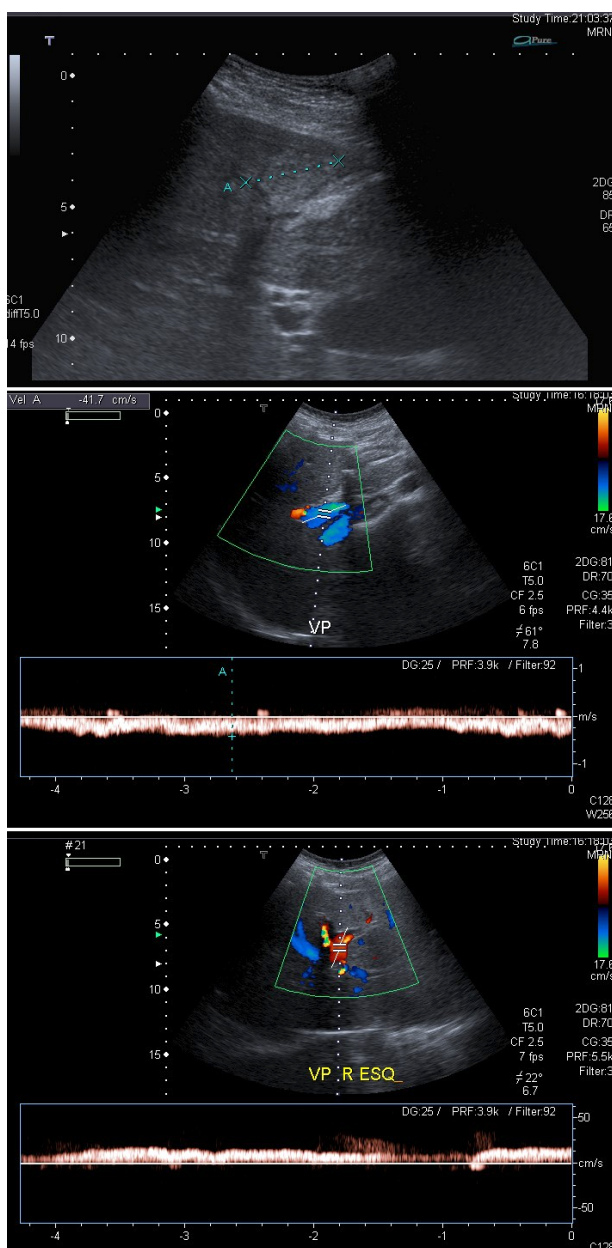


Fig. 2 – Eco-doppler abdominal: hepatomegália; área hiperecogénica no lobo esquerdo, correspondendo a provável zona de enfarte; trombose do ramo esquerdo da veia porta com inversão do fluxo sanguíneo (VP: veia porta; R ESQ: ramo esquerdo)

DISCUSSÃO

A trombose venosa profunda é a manifestação clínica inaugural em 32% dos casos de SAAF e, em 10% dos doentes com trombose venosa profunda, é possível detectar AAF¹¹. A pesquisa do painel AAF, efectuada na nossa instituição, corresponde a um conjunto composto por anticorpos anticardiolipina, antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol e anti-ácido fosfatídico. Ainda que não contribua para o diagnóstico de SAAF, a documentação de outros auto-anticorpos lesivos para as moléculas fosfolípídicas robustece a confiança nesse diagnóstico e assevera a gravidade. A dose de enoxaparina administrada durante a gravidez rondou 133 UI anti-Xa/Kg/dia. Os índices de gravidade APACHE IV e SAPS II apontaram reduzida probabilidade de óbito e o tempo previsto de internamento coincidiu com o real.

A trombose da veia porta ou de um dos seus ramos é uma causa rara de HTP, condicionando elevada morbidade. Os factores de risco são a cirrose hepática, o carcinoma hepatocelular, processos inflamatórios intra-abdominais, cirurgia abdominal e os estados pró-trombóticos, incluindo a SAAF¹². As manifestações clínicas variam entre o doente assintomático e o quadro de coagulação intravascular disseminada. O eco-doppler venoso constitui o principal meio de diagnóstico¹². As suas limitações são dependentes do operador, da presença de massas hepáticas, variações anatómicas, aerocolia, obesidade e pneumobilia. A doente está abrangida pelo segundo grau da classificação da trombose do sistema porta segundo Nonami: trombose de um dos ramos da veia porta; e pela classe um de Jamieson: trombose parcial ou completa limitada a um segmento venoso distal à confluência espleno-mesentérica¹². A principal complicação da trombose aguda da veia porta é a necrose intestinal. Por forma a obviar a hipoperfusão hepática ocorre dilatação compensatória dos vasos arteriais e, consequentemente, circulação hiperdinâmica, importante dado semiológico no diagnóstico da trombose da veia porta¹². O tratamento envolve a correcção dos factores subjacentes à trombose, anticoagulantes e fibrinolíticos¹². O prognóstico é bom na ausência de neoplasia, cirrose hepática e trombose da veia mesentérica: sobrevivência de 95%, 89% e 81% 1, 5 e 10 anos após o episódio, respectivamente¹².

O quadro clínico manifestado impõe a exploração de diagnósticos diferenciais. Excluiu-se a pré-eclâmpsia pela ausência de HTA e de proteinúria. A síndrome de HELLP pós-parto numa doente normotensa é extremamente rara (1:22000); não se documentou hemólise; e os exames imagiológicos excluíram as duas temidas complicações: o hematoma subcapsular e a rotura hepática. A hepatite viral aguda foi excluída: serologias negativas para os vírus A, B e C; não havia elevação exuberante das transaminases; nem existia hiperbilirrubinémia. O fígado gordo agudo da gravidez ocorre tipicamente no terceiro trimestre da gestação; não existia icterícia nem alteração do estado de consciência; não se constatou hiperbilirrubinémia, elevação da fosfatase alcalina, hipoglicémia, proteinúria, hipofibrinogénemia nem prolongamento do tempo de protrombina. Quanto à colestase gravídica, típica do terceiro trimestre, sublinha-se a ausência de prurido, icterícia, hiperbilirrubinémia, elevação da fosfatase alcalina (não foram pesquisados os ácidos biliares séricos). A síndrome hemolítica-urémica cursa, habitualmente, com HTA, insuficiência renal aguda, anemia microangiopática e alterações neurológicas; geralmente as transaminases apresentam-se normais, ocorre hiperbilirrubinémia indirecta, hiperuricémia,

aumento da creatinina, proteinúria e plaquetas <20 000/mm³. A púrpura trombótica trombocitopénica é mais frequente nos primeiro e segundo trimestres; envolve alterações neurológicas, disfunção renal, anemia microangiopática, valores normais de transaminases, elevação da creatinina, hiperbilirrubinémia não conjugada, proteinúria, e plaquetas <20 000/mm³. A colecistite aguda é excluída pela ausência de espessamento parietal da vesícula biliar e de imagens compatíveis com litíase.

A conjugação de esforços multidisciplinares, a pronta identificação da etiologia do quadro apresentado, a instituição precoce de terapêutica, a monitorização detalhada e a programação de um acompanhamento após a alta contribuíram para um desfecho favorável.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. VASHISHT A, REGAN L: Antiphospholipid syndrome in pregnancy – an update. *J R Coll Physicians Edinb* 2005;35:337-9
2. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306
3. PENGO V, BIASIOLO A, PEGORARO C, CUCCHINI U, NOVENTA F, ILICETO S: Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93(6):1147-52
4. RUFFATTI A, TONELLO M, DEL ROSS T et al: Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006;96(3):337-341
5. WAHL DG, GUILLEMIN F, DE-MAISTRE E, PERRET GC, LECOMPTE T, THIBAUT G: Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7(1):15-22
6. DE GROOT PG, LUTTERS B, DERKSEN RH, LISMAN T, MEIJERS JC, ROSENDAAL FR: Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3(9):1993-7
7. PETRI M: Classification and epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, eds. *The Antiphospholipid Syndrome II*. Elsevier 2002:11-22
8. SHI W, KRILIS SA, CHONG BH, GORDON S, CHESTERMAN CN: Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. *Aust N Z Med* 1990;20(3):231-6
9. RAND JH: The antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2007;136-142

10. ESPLIN MS: Management of anti-phospholipid syndrome during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2001;44(1):20-8
11. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P et al: Anti-phospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995;86:3685-91
12. SACERDOTI D, SERIANNI G, GAIANI S, BOLOGNESI M, BOMBONATO G, GATTA A: Thrombosis of the portal venous system. J Ultrasound 2007;10:12-21