

PREZENTĂRI DE CAZ

Afectare trombotică arterială și venoasă recurentă – care este elementul comun?

Simona Caraiola^{1,2}, C. Jurcuț³, C. Tănăsescu^{1,2}

Articol primit pe data de 10 octombrie 2011. Articol acceptat pe data de 27 octombrie 2011.

Rezumat: Pacienții cu lupus eritematos sistemic prezintă un risc cardiovascular crescut, amplificat de prezența sindromului antifosfolipidic. Prezentăm cazul unei paciente cu boala lupică de mai mulți ani care asociază SAFL secundar și care a prezentat pe parcursul evoluției bolii un spectru larg de manifestări clinice la nivel vascular: episoade trombotice arteriale și venoase și leziuni vasculare aterosclerotice. Cazul ilustrează utilitatea evaluării anticorpilor antifosfolipidici, inclusiv a celor “non-diagnostici” la pacienții cu evenimente trombotice arteriale și venoase, chiar în prezența factorilor de risc cardiovascular tradiționali.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, tromboză, factori de risc

Abstract: Previous studies reported an increased cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus, especially in the presence of the secondary antiphospholipid syndrome. We present a case-report of a woman with systemic lupus erythematosus associating secondary antiphospholipid syndrome with a large spectrum of vascular disease during her history: arterial and venous thrombotic events and atherosclerotic vascular lesions. This case emphasized the importance of the assessment of antiphospholipid antibodies, including those considered as being “non-diagnostic” antibodies, in patients associating arterial and venous thrombotic events, even in the presence of traditional cardiovascular risk factors.

Keywords: systemic lupus erythematosus, thrombotic events, cardiovascular risk factors

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 58 de ani, nefumătoare, fără antecedente heredo-colaterale semnificative, care se internează în clinică pentru re-evaluare clinico-biologică.

Din antecedentele personale patologice reținem că pacienta a fost diagnosticată în 1978 (la vârsta de 25 de ani) cu lupus eritematos sistemic (LES) având afectare articulară (artrite simetrice neerozive), cutanată (fotosensibilitate, rash malar) și serologie pozitivă (anticorpi antinucleari - ANA pozitivi). Pe parcursul evoluției bolii, pacienta a urmat inconstant terapie cortizonică în diverse doze (niciodată puls-terapie cu metilprednisolon), antiinflamatoare nonsteroidiene și antimalarice de sinteză. Aparent, boala de fond a intrat în remisiune, deoarece pacienta a avut doar ocazional episoade de artrită remise sub corticoterapie în doză mică și nu a avut niciodată manifestări severe ale LES (neurologice, renale, cardiace).

Asociază din anul 2002 sindrom antifosfolipidic (SAFL) secundar, diagnostic susținut prin istoricul de evenimente trombotice (accident vascular cerebral

ischemic în anul 2002, precedat înainte cu 8 luni de tromboză venoasă profundă - tromboză vena femurală dreaptă), și două determinări pozitive de lupus anticoagulant (LA) și anticorpi anticardiolipină la interval de 6 săptămâni (conform criteriilor Sapporo de clasificare a SAFL aflate în vigoare la momentul diagnosticului); anamneza sistematică relevă existența antecedentelor obstetricale (istoricul de sarcină cu moarte fetală în luna a 4-a). Pacienta a urmat o perioadă tratament anticoagulant oral, dar l-a întrerupt din proprie inițiativă (motivând că este dificilă monitorizarea periodică a INR). În acest context, repetă un nou episod de tromboză venoasă profundă în același teritoriu (venă femurală dreaptă) în anul 2008, moment în care se internează pentru prima dată în clinica noastră.

Tot din antecedentele patologice ale pacientei se remarcă diagnosticul de hipertensiune arterială (cu o TAS maximă de 160 mmHg), precum și cel de dislipidemie mixtă și de toleranță alterată la glucoză. De asemenea trebuie menționată asocierea tiroiditei autoimune (ATPO în titru de 17x valorile normale) cu hipotiro-

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

² Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Colentina, București

³ Spitalul Universitar de Urgență Militar Central “Dr. Carol Davila”, București

▼ **Adresă de contact:**

Dr. Simona Caraiola, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic Colentina, Șoseaua Ștefan cel Mare, nr. 19-21, sector 2, București, 020125, Romania.
Tel./Fax: +40 212107326. E-mail: scaraiola@yahoo.com

idie secundară. Terapia ambulatorie a pacientei este reprezentată de: inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (perindopril, 5 mg/zi), statină (rosuvastatină, 10 mg/zi), antiagregant plachetar (aspirină, 75 mg/zi), antimalarice de sinteză (hidroxicloroquină, 400 mg/zi) și substituție hormonală tiroidiană.

Din iulie-august 2010, pacienta afirmă prezența simptomatologiei sugestive pentru claudicație intermitentă bilaterală la 50 de metri. Evaluarea ultrasonografică arterială efectuată în august 2010 a decelat modificări importante de ateroscleroză la nivelul arterelor femurale, mai ales pe partea dreaptă (fără elemente sugestive pentru prezența trombozei), motiv pentru care s-a suplimentat medicația cu pentoxifilină. Aparent, simptomatologia s-a accentuat treptat până în ianuarie 2011, când pacienta a observat cianoză la nivelul degetelor I-III picior drept cu tegumente reci cu durere intensă la acest nivel. Consultul de chirurgie cardiovasculară coroborat cu arteriografia au condus la efectuarea unui by-pass aorto-femural drept; simptomatologia s-a remis, iar din acel moment pacienta urmează constant terapie anticoagulantă orală (cu valori controlate ale INR).

La actuala internare (septembrie 2011), examenul clinic este în limite normale, cu excepția unei diferențe între circumferința coapsei drepte/stângi de 2,5 cm, remarcată și la examinările anterioare și datorată sindromului post-trombotic. Biologic se remarcă discretă anemie normocromă normocitară cu test Coombs negativ (hemoglobină de 11,3 grame/dl), sindrom inflamator (VSH=35 mm/oră, proteină C-reactivă=6 cu valori normale <5 mg/L, fibrinogen=400 mg/dl), INR=3, fracțiunile C3, C4 ale complementului în limite normale; ANA pozitivi, ac anti-ADNdc și anticorpilor anti-Sm negativi, anticorpilor anti-Ro slab pozitivi; LA intens po-

zitiv. De asemenea, la screening-ul pentru alți anticorpi antifosfolipidici, se remarcă pozitivitatea și titrul crescut pentru mai mulți dintre aceștia (**Tabelul 1**).

DISCUȚII

Boala lupică, similar altor boli reumatismale inflamatorii¹, este asociată cu un risc crescut pentru boala cardiovasculară². Factorii de risc cardiovascular tradiționali, statusul inflamator cronic și tratamentele specifice (în special tratamentul cu glucocorticoizi) pot fi considerați ca fiind principalii modulatori ai acestui risc crescut. Pacienta prezentată prezintă un istoric lung de boală lupică, chiar dacă puțin activă și fără manifestări severe de organ, dar și factori de risc cardiovascular tradiționali, care ar putea explica apariția leziunilor aterosclerotice și a evenimentelor cardiovasculare în teritoriul arterial.

Pacienții cu SAFL pot prezenta manifestări trombotice în teritoriul venos sau arterial, acestea reprezentând unul dintre criteriile clinice de diagnostic (**Tabelul 2**). Astfel, evenimentele cardiovasculare arteriale evidențiate la acești pacienți (infarct de miocard, accident vascular cerebral, ocluzia arterială periferică acută) au fost legate în special, dacă nu exclusiv, de riscul trombotic existent la acești pacienți, boala putând fi încadrată și în grupul trombofililor. Totuși, în ultimii ani se discută din ce în ce mai mult despre riscul de leziuni vasculare aterosclerotice la pacienții cu SAFL^{3,4}. De asemenea, au fost descrise o serie de modificări vasculare subclinice atât la nivel structural (creșterea valorilor indicelui intima-media la nivel arterial⁵) cât și la nivel funcțional (disfuncție endotelială^{6,7}, creșterea rigidității vasculare⁸). Mecanisme patogenice au fost sugerate în acest sens, în special modularea captării LDL la nivelul peretelui vascular⁹. Distincția dintre cele două meca-

Tabelul 1. Rezultatele testelor pentru anticorpilor antifosfolipidici

Anticorpi antifosfolipidici	Titru	Interpretare
Diagnostic*		
Anticardiolipină tip IgG	7	Negativ
Anticardiolipină tip IgM	37	Pozitiv
Anti-β2 GP I tip IgG	11	Negativ
Anti-β2 GP I tip IgM	6	Negativ
Non-diagnostici		
Anti-fosfatidilserină tip IgG	2	Negativ
Anti-fosfatidilserină tip IgM	31	Pozitiv
Anti-fosfatidiletanolamină tip IgG	5	Negativ
Anti-fosfatidiletanolamină tip IgM	202	Pozitiv
Anti-protrombină tip IgG	2	Negativ
Anti-protrombină tip IgM	6	Negativ

*Anticorpi care se regăsesc în cele mai recente criterii de diagnostic ale SAFL – Sydney 2006.

nisme de producere a unui eveniment cardiovascular în teritoriul arterial este importantă (chiar dacă dificilă în practica clinică, pacienții necesitând explorare angiografică) pentru că poate aduce informații utile tratamentului: tratament anticoagulant în cazul etiologiei pur "trombotice" și tratament antiagregant de obicei asociat tratamentului anticoagulant în cazul etiologiei "aterotrombotice". Stratificarea riscului și controlul factorilor de risc cardiovascular tradiționali este esențială în ambele cazuri și ar trebui făcută conform recomandărilor naționale sau internaționale existente. În cazul în care pacienții cu SAFL asociază episoade de tromboză venoasă profundă, tratamentul anticoagulant pe termen lung este obligatoriu. Unii autori sugerează un INR țintă diferit pentru pacienții cu istoric de tromboze arteriale comparativ cu cei cu istoric de tromboze în teritoriul venos. Trebuie reținut faptul că, la pacienții care asociază episoade trombotice în teritoriul arterial și cel venos, evaluarea sistematică a existenței anticorpilor antifosfolipidici diagnostici și repetarea lor conform recomandărilor este esențială diagnosticului de SAFL.

De asemenea, trebuie menționat faptul că, alături de anticorpii antifosfolipidici diagnostici (**Tabelul 2**), au fost descriși o serie de alți anticorpi antifosfolipidici (vezi **Tabelul 1**). Pacienta prezentată a avut niveluri foarte crescute ale anticorpilor anti-fosfatidiletanolamină, existând studii care au corelat prezența acestora cu manifestările clinice ale SAFL¹⁰. Anticorpii anti-fosfatidiletanolamină au fost descriși cu o frecvență de 18% la pacienții cu evenimente trombotice de etiologie neprecizată¹¹, sugerându-se importanța dozării lor la acest grup de pacienți. De asemenea, acești anticorpi au

fost asociați cu un risc crescut de tromboze venoase¹². În ce măsură evaluarea acestora la pacienții cu SAFL este importantă pentru rafinarea riscului trombotic sau pentru adaptarea conduitei terapeutice rămâne un subiect în studiu. Totuși, la pacienții la care se suspectează prezența SAFL, dar nu sunt întrunite criteriile de diagnostic de laborator (SAFL "seronegativ"), ar putea fi utilă evaluarea altor anticorpi antifosfolipidici, "non-diagnostici", cum ar fi anticorpii anti-fosfatidiletanolamină¹³.

În concluzie, am prezentat cazul unei paciente cu boală lupică și SAFL care a prezentat pe parcursul evoluției bolii un spectru larg de manifestări clinice la nivel vascular: episoade trombotice arteriale și venoase și leziuni aterosclerotice. Cazul ilustrează utilitatea evaluării anticorpilor antifosfolipidici, chiar a celor "non-diagnostici" la pacienții cu evenimente trombotice arteriale și venoase. De asemenea, trebuie reținut faptul că pacienții cu SAFL au un risc crescut de dezvoltare a modificărilor aterosclerotice cu apariția simptomelor specifice fiecărui teritoriu vascular.

Funding: This work was supported by CNCSIS-UEFIS-CSU, project number PNII – IDEI 2008 code ID_906 (contract 1227/2009).

Bibliografie

1. Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Ginghina C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur J Intern Med* 2009;20:348-354.
2. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:481-494.
3. Nicolo D, Monestier M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clinical Immunology* 2004;12:183-189.
4. Sherer Y, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies: are they pro-atherogenic or an epiphenomenon of atherosclerosis? *Immunobiol* 2003;207:13-16.

Tabelul 2. Criteriile de clasificare a SAFL revizuite - Sydney 2006 (adaptat după Miyakis S et al¹⁴)

Diagnosticul de SAFL este pozitiv când se asociază cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator.

Criterii clinice:

1. tromboze vasculare: unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau de vase mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie confirmată imagistic sau histopatologic (tromboză prezentă fără inflamație semnificativă în peretele vascular).
2. morbiditate în timpul sarcinii
 - (a) una sau mai multe morți intrauterine inexplicabile, cu fetus normal morfologic (ecografic sau la examinarea directă a fătului) după săptămâna a 10-a de sarcină,
sau
 - (b) una sau mai multe nașteri premature a unui nou-născut normal morfologic înainte de săptămâna a 34-a de sarcina datorită: (i) eclampsiei sau preeclampsiei severe sau (ii) insuficienței placentare,
sau
 - (c) 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive și inexplicabile înainte de săptămâna a 10-a de sarcină, în absența anomaliilor anatomice sau hormonale materne și anomaliilor cromozomiale materne și paterne.

Criterii de laborator:

1. lupus anticoagulant (LA) pozitiv în plasmă, de cel puțin 2 ori la cel puțin 12 săptămâni distanță, detectat conform recomandărilor internaționale
2. anticorpi anticardiolipinici (aCL) subtipul IgG și/sau IgM detectați în titru mediu sau înalt, de cel puțin 2 ori la distanță de cel puțin 12 săptămâni, măsurați prin tehnici ELISA
3. anticorpi anti-β₂ glicoproteina I subtipul IgG și/sau IgM, prezenți de cel puțin 2 ori la distanță de cel puțin 12 săptămâni, măsurați prin tehnici ELISA, conform recomandărilor.

5. Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-610.
6. Tănăsescu C, Jurcut C, Caraiola S, et al. Endothelial dysfunction in inflammatory rheumatic diseases. *Rom J Intern Med* 2009;47:103-108.
7. Der H, Kerekes G, Veres K, et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16:497-503.
8. Soltesz P, Der H, Veres K, et al. Immunological features of primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction. *Rheumatology* 2008;47:1628-1634.
9. Belizna CC, Richard V, Thuillez C, et al. Insight into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2007;7:46-51.
10. Sanmarco M. Clinical significance of antiphosphatidylethanolamine antibodies in the so-called "seronegative antiphospholipid syndrome". *Autoimmunity Review* 2009;9:90-92.
11. Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001;85:800-805.
12. Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2007;97:949-954.
13. Berard M, Chantome R, Marcelli A, Boffa MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. I. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J Rheumatol* 1996;23:1369-1374.
14. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.