

## SÍNDROME DE BUDD-CHIARI E TROMBOCITOPENIA GRAVE EM DOENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SECUNDÁRIA

Cátia Duarte,\* Maura Couto,\* Luís Inês,\*\* Armando Malcata\*\*\*

### Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática auto-imune multissistémica com prognóstico variável. A associação a Síndrome Antifosfolípido (SAF), que ocorre em cerca de 36% dos doentes, condiciona problemas adicionais no tratamento e monitorização destes doentes.

Os autores apresentam o caso clínico de uma jovem com LES e SAF que se apresenta com Síndrome de Budd-Chiari e trombocitopenia grave. A doente em discussão apresentava um evento trombótico muito grave e simultaneamente um risco hemorrágico, decorrente de trombocitopenia grave. O controlo a longo prazo da trombocitopenia foi obtido com micofenolato mofetil e a profilaxia de novos eventos trombóticos obriga a anticoagulação crónica.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Budd-Chiari; Lúpus Eritematoso Sistémico; Síndrome Antifosfolípido; Trombocitopenia; Micofenolato Mofetil.

### Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a rheumatic autoimmune disease characterized by multisystemic involvement with a variable prognosis. The association with Antiphospholipid Syndrome (APS) occurs in about 36% of the patients, raising additional problems with treatment and monitoring of these patients.

\*Interno Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, responsável pela consulta de Lúpus Eritematoso Sistémico

\*\*\*Director de Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

The authors report a clinical case of a girl with SLE and APS who presented Budd-Chiari Syndrome and severe thrombocytopenia. The patient had severe thrombotic event and simultaneously a high hemorrhagic risk due to thrombocytopenia. Long-term resolution of thrombocytopenia was achieved with mycophenolate mofetil. Long-term anticoagulation for thrombosis prophylaxis is required.

**Keywords:** Budd-Chiari Syndrome; Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid Syndrome; Thrombocytopenia; Mycophenolate Mofetil.

### Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença reumática autoimune multissistémica com manifestações potencialmente graves, por vezes de difícil abordagem. A associação a Síndrome Antifosfolípido (SAF), que ocorre em cerca de 36% dos doentes, condiciona problemas adicionais no tratamento e monitorização destes doentes.<sup>1</sup>

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 18 anos, raça branca, solteira, estudante, natural e residente em Aveiro. Iniciou quadro de instalação insidiosa caracterizado por dor e distensão abdominais, icterícia progressiva e febre alta. Ao 7º dia, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro). Na avaliação analítica aí efectuada, identificou-se anemia, trombocitopenia, prolongamento do Tempo de Cefalina-Caulino (TCC) e elevação das enzimas de citólise hepática (TGO e TGP). Foi transfundida com 2 unidades de glóbulos vermelhos e 2 unidades de plasma fresco, por hipótese de défice da coagulação com hemoperitoneu. Foi tam-

bém medicada com Imipenem. Ao 10º dia, a doente foi transferida para o SU dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Da avaliação à entrada, destaca-se icterícia cutâneo-mucosa e um abdómen globoso, pouco depressível, com ascite, sem organomegalias palpáveis e sem sinais de irritação peritoneal, anemia normocrômica normocítica (hemoglobina: 10,3 g/dl, VGM 96,4 fl, CHCM: 34,6 g/dl), trombocitopenia marcada (plaquetas:  $22 \times 10^9/L$ ), disfunção hepática (bilirrubina total: 10,2 mg/dl (0,3-1mg/dl); bilirrubina directa: 3,9 mg/dl (0-0,3 mg/dl), TGO: 97 U/L (10-42 U/L), TGP: 67 U/L (7-35 U/L), taxa de protrombina: 49% (70-120%)), GGT e Fosfatase alcalina normais e Proteína C Reactiva 10,2 mg/dl (<0,5 mg/dl). A ecografia abdominal mostrou hepatomegalia heterogénea com hipertensão portal, esplenomegalia e ascite moderadas, veia porta com velocidade de fluxo muito baixa.

Da consulta do processo clínico da doente apurou-se que teve um internamento 1 mês antes no Serviço de Hematologia, por menorragias e trombocitopenia (plaquetas de  $27 \times 10^9/L$ ) que foi controlada com prednisolona 1mg/kg/dia. Desde então seguida no mesmo serviço por trombocitopenia ( $26-46 \times 10^9/L$ ) de causa «indeterminada» e medicada com prednisolona em dose decrescente, encontrando-se à data do episódio actual a tomar 30 mg id. Nesse episódio inicial apresentou pancitopenia com reticulocitose, teste de Coombs directo positivo e biopsia óssea com medula hiperreactiva. Verificou-se também hiperbilirrubinémia indirecta e VS persistentemente elevada (80–100 mm/ /1ª hora), C3 e C4 diminuídos, prolongamento do TCC, anticoagulante lúpico positivo e anticorpos anticardiolipina negativos. A pesquisa de anticorpos antinucleares (ANA) foi positiva com padrão homogéneo e identificação de anticorpos anti ds-DNA (10,09 IU/ml), anti-SSA e anti-histonas.

A doente foi internada no Serviço de Reumatologia com diagnóstico operacional de LES e SAF secundária com trombose portal e trombocitopenia grave. Foi ainda considerada a hipótese de infecção associada. A doente manteve a antibioterapia, tendo sido prescrita enoxaparina em doses terapêuticas, 1 mg/kg/dia de prednisolona (50 mg/dia) e 25 mg de espirono-

lactona. Foi efectuada paracentese, cujo líquido colhido revelou características de transudato. O *ecodoppler* abdominal demonstrou aumento do lobo caudado, com veia porta e artéria hepática permeáveis e veias supra-hepática média e direita sem fluxos e *shunts* veno-venosos. Foi realizada angiografia com tentativa de biópsia hepática transjugular, impossibilitada pela existência de estenose de cerca de 80% do diâmetro da veia cava inferior (VCI). Estabeleceu-se o diagnóstico de Síndrome de Budd-Chiari subaguda.

A enoxaparina foi substituída por varfarina com alvo de INR≈3. A doente foi avaliada com colaboração da equipa médica de transplante hepático, tendo em vista a possível necessidade de transplante a curto/médio prazo. Contudo, verificou-se melhoria progressiva da função hepática (Figura 1) e da drenagem venosa hepática. O antibiótico foi suspenso após informação de negatividade de todas as culturas efectuadas.

A trombocitopenia não reverteu com 1 mg/kg/dia de prednisolona, pelo que a dose foi aumentada para 1,4 mg/kg/dia, com boa resposta (Figura 2). Contudo, sob esta dose elevada, a doente desenvolveu de forma rápida e pronunciada síndrome de Cushing iatrogénica, com fâcies em lua cheia, hirsutismo e acne. Verificou-se descida rápida dos valores de plaquetas com as tentativas de diminuição desta dose máxima. Foi feito um ciclo de 5 dias de imunoglobulina endovenosa (400 mg/kg/dia) iniciado no dia 19 de internamento e sem efeito aparente (Figura 2). Face à corticodependência da trombocitopenia e aos efeitos adversos, foi introduzido micofenolato mofetil (MMF)

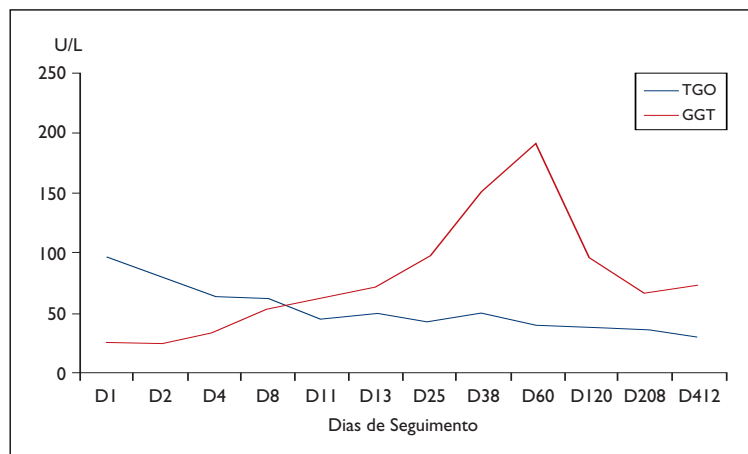
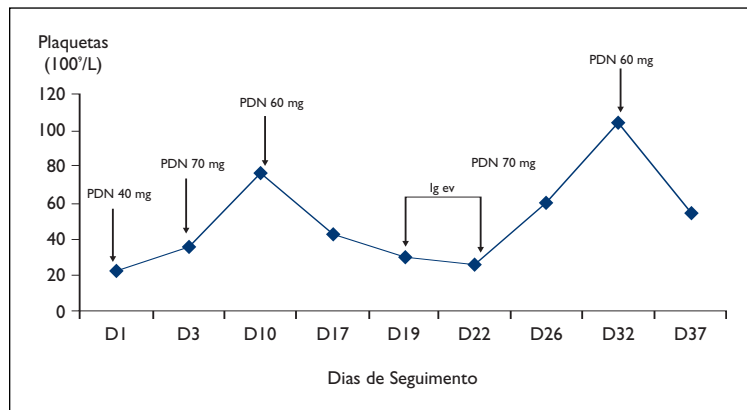
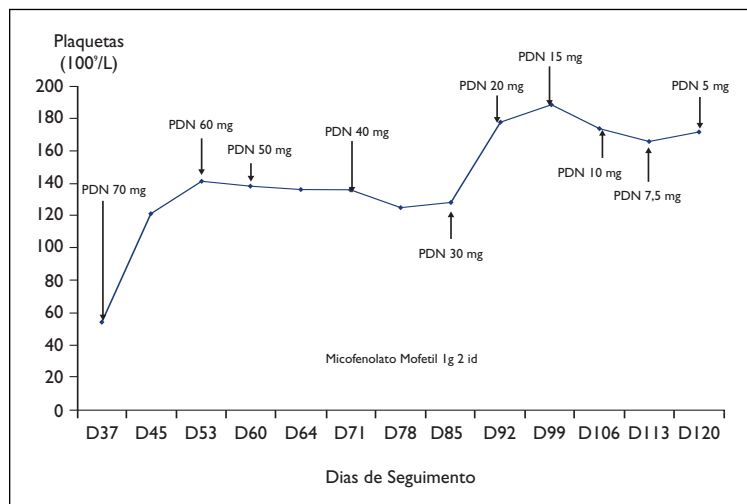


Figura 1. Evolução da função hepática



**Figura 2.** Evolução da contagem das plaquetas antes da introdução de MMF  
Legenda: PDN-prednisolona oral; Ig EV- imunoglobulina humana endovenosa



**Figura 3.** Evolução da Contagem de Plaquetas após introdução de MMF  
Legenda: PDN-prednisolona oral

2g/dia ao 37º dia de internamento e 18 dias depois iniciou-se redução progressiva da prednisolona, verificando-se, desta vez, a manutenção de valores adequados de plaquetas. Sob MMF, foi possível reduzir a prednisolona até à dose de 5 mg/dia em cerca de 80 dias (Figura 3).

Actualmente, aos 13 meses de seguimento, a doente encontra-se assintomática, com normalização da função hepática e dos valores hematológicos. O *ecodoppler* abdominal mais recente mostra hipertrofia do lobo caudado, estrutura hepática heterogénea, veia suprahepática esquerda a drenar na VCI, fluxos da veia porta e da artéria hepática normais, sem esplenomegália nem sinais de Hipertensão Portal (HTP). Mantém medicação com MMF 2g id, prednisolona 5 mg id, varfarina (ajus-

tado a INR  $\approx$  3), espironolactona 100 id, risedronato 35 mg/semana e cálcio.

A doente tem uma irmã gémea monozigótica. Esta iniciou, 6 meses após o internamento da primeira, trombocitopenia (plaquetas de  $30 \times 10^9/L$ ), com ANA positivos, anti-dsDNA positivo (39,40 IU/ml), mas com anticoagulante lúpico e anticorpos anti-cardiolipina negativos. A trombocitopenia foi controlada com prednisolona (1 mg/kg/dia) e hidroxicloroquina 400 mg/dia, mantendo-se a resolução desta após redução progressiva da corticoterapia até 5 mg/dia e aos 6 meses de seguimento actual.

## Discussão

À doente apresentada foi estabelecido o diagnóstico clínico de LES, baseado na presença de trombocitopenia, ANA positivos, anti-dsDNA elevado, anticoagulante lúpico positivo e consumo de complemento sérico C3 e C4. Contudo, não cumpre os critérios mínimos de classificação ACR (1982) para LES. Foi também estabelecido o diagnóstico de SAF secundário, de acordo com os critérios de Sapporo,<sup>2</sup> baseado na presença de trombose venosa e anticoagulante lúpico positivo. A orientação subsequente da doente foi baseada nestes diagnósticos clínicos.

Na nossa opinião, este caso não deve ser interpretado como SAF primária. A trombocitopenia é igualmente frequente na SAF secundária a LES como na SAF primária.<sup>3</sup> Contudo, o anti-dsDNA é quase sempre negativo na SAF primária.<sup>3</sup> Além disso, a irmã gémea desenvolveu também trombocitopenia associada a anti-dsDNA, mas com anticardiolipinas e anticoagulante lúpico negativos. Na nossa opinião, este caso sugere que também na primeira doente a trombocitopenia não estará associada à SAF.

A dor abdominal é uma queixa frequente nos doentes com LES, referida por até 37% dos pacientes.<sup>4</sup> As causas de dor abdominal podem-se dividir

**Quadro I. Exemplos de causas de dor abdominal em doentes com LES (adaptado de Mok,<sup>4</sup> 2005)**

Causas relacionadas com a actividade do LES	Serosite
	Vasculite intestinal
	Pseudo-obstrução intestinal
	Isquémia intestinal
	Trombose mesentérica
	Trombose das veias hepáticas
	Pancreatite
	Colecistite acalculosa
	Gastroenteropatia perdedora de proteínas
	Hepatite
Síndrome de malabsorção	
Causas relacionadas com a terapêutica	Gastrite
	Duodenite
	Úlcera péptica
	Pancreatite
	Sépsis
	Enterite/colite infecciosa
Causas de dor não relacionadas com o LES	Peritonite bacteriana
	Gastroenterite infecciosa
	Doença inflamatória intestinal
	Colecistite e colangite
	Pancreatite
	Hepatite viral
	Apendicite
	Diverticulite
	Bridas pós-cirúrgicas
	Intussuscepção
	Condições ginecológicas
	Rotura de aneurismas vasculares
	Pielonefrite
Cólica renal	

nas seguintes categorias:<sup>4</sup> 1) relacionadas com a actividade do LES; 2) relacionadas com a terapêutica; 3) não relacionadas com a doença (Quadro I).

A abordagem do doente com LES e quadro de dor abdominal deve ser cuidadosa, não descurando o facto de que algumas manifestações clínicas decorrentes de processos inflamatórios e infecciosos, incluindo os sinais de irritação peritoneal, podem ser mascaradas por terapêutica imunossupressora em curso.

De entre as causas relacionadas com o LES, a vasculite intestinal parece ser a mais frequente, constituindo o diagnóstico em 5-63% dos doentes que

se apresentam com dor abdominal aguda.<sup>4</sup> Esta poderá ser mais provável nos doentes que apresentam actividade da doença globalmente elevada.<sup>5,6</sup>

No caso em discussão, o quadro de dor abdominal resultou de síndrome de Budd-Chiari, que consiste em obstrução das veias hepáticas da qual resulta uma elevação da pressão sinusoidal hepática e hipertensão portal.<sup>7</sup> Este foi raramente descrito em doentes com LES<sup>8-11</sup> e sempre em associação a SAF. Por outro lado, a SAF primária ou secundária, poderá ser uma causa frequente de síndrome de Budd-Chiari não tumoral.<sup>9</sup>

A abordagem terapêutica da S. de Budd-Chiari depende do quadro clínico, devendo incluir a terapêutica dirigida ao distúrbio subjacente. A terapêutica médica está indicada nos doentes com S. Budd-Chiari crónico ou subagudo com função hepática moderadamente preservada ou naqueles com contraindicação para outras terapêuticas. A terapêutica médica consiste em anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em doses terapêuticas e seguidamente com varfarina. A anticoagulação está indicada a longo prazo ou até mesmo para toda a vida, de forma a manter o INR=3. As outras opções terapêuticas para o tratamento da Síndrome de Budd-Chiari incluem a fibrinólise, *shunts* porto-cava, angioplastia, *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* (TIPS) e o transplante hepático.<sup>7,12</sup>

A doente em discussão apresentava um evento trombótico muito grave e simultaneamente ao elevado risco trombótico, um risco hemorrágico, decorrente de trombocitopenia grave.

A trombocitopenia é uma manifestação hematológica comum em doentes com LES, ocorrendo em 25 a 50% dos casos. No entanto, trombocitopenia grave (plaquetas <50x10<sup>9</sup>/L), como a desta doente, afecta apenas 5 a 10% dos doentes.<sup>13</sup> A patogénese da trombocitopenia no LES é heterogénea, mas o mecanismo mais comum é a destruição imuno-mediada.<sup>13</sup> Outros mecanismos possíveis incluem a púrpura trombocitopénica trombótica, a destruição periférica (induzida por drogas como a heparina, sulfonamidas, AINE, etc), a diminuição da megacariocitopoiese (associada a drogas como os agentes citotóxicos, tiazidas, etanol, etc), a trombocitopenia hipoproliferativa e o hipersplenismo.<sup>13-15</sup> A trombocitopenia é também frequentemente encontrada nos doentes com SAF, mas é habitualmente ligeira, não requerendo intervenção terapêutica.<sup>13,16,17</sup>

No caso em discussão, admitiu-se como causa

predominante a destruição imuno-mediada. A boa resposta à corticoterapia apoia esta hipótese, corroborada adicionalmente pela oscilação rápida da contagem de plaquetas com as tentativas de ajuste da dose de prednisolona (Figura 2). É importante frisar que, por vezes, como verificado neste caso, a dose de 1 mg/kg/dia de prednisolona é insuficiente, podendo ser necessário empregar doses mais elevadas.<sup>18,19</sup> Outras etiologias que podem ter contribuído para a trombocitopenia, neste caso, são a SAF, o hiperesplenismo consequente à síndrome de Budd-Chiari e a terapêutica com enoxaparina.

Perante a corticoddependência a doses muito elevadas e o inevitável desenvolvimento de efeitos adversos, prescreveu-se outro imunossupressor com vista a controlar a trombocitopenia a médio longo/prazo e poupar a dose de corticóide, de forma a obter uma terapêutica com melhor perfil benefício-risco.

A evidência acerca de outros imunossupressores no tratamento da trombocitopenia associada ao LES baseia-se apenas em relatos de casos clínicos e pequenas séries de doentes. Incluem-se a azatioprina,<sup>13,20</sup> a ciclofosfamida,<sup>13,21</sup> a ciclosporina,<sup>13,22,23</sup> o micofenolato mofetil,<sup>13,24,25</sup> o rituximab<sup>26</sup> e o danazol.<sup>13,18,27</sup> Outras opções terapêuticas descritas são a imunoglobulina humana,<sup>18</sup> a vincristina<sup>13</sup> e a esplenectomia.<sup>16,18,28</sup>

Das hipóteses consideradas, optou-se pelo MMF, fármaco eficaz numa diversidade de manifestações clínicas do LES,<sup>29</sup> embora com evidência publicada muito limitada na trombocitopenia. Foi considerado o seu perfil favorável no que se refere a efeitos adversos, nomeadamente hepáticos e gonadais. O facto de não serem conhecidas interações com a varfarina, que a doente terá necessidade de manter de forma crónica, foi também considerado. A indicação do MMF foi suportada pela resposta rápida e total mantida após 13 meses de seguimento, com excelente tolerância e possibilitando a redução para uma dose mínima de prednisolona.

#### Endereço para correspondência

Cátia Duarte  
Serviço de Reumatologia – Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
Tlm: 963 127 935  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

#### Referências

1. Cervera R, Espinosa G, D´Cruz D. Systemic lupus ery-

thematosus: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Eular on-line Course on Rheumatic Diseases-module nº2. 2006.

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* 1999;42:1309 - 1311.
3. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo Criteria for Antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum* 2000, 43:440-443.
4. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005, 19: 741-766.
5. Buck AC, Serebo LH, Quinet RJ. Subacute abdominal pain requiring hospitalization in a systemic lupus erythematosus patient: a retrospective analysis and review of literature. *Lupus* 2001; 10: 491-495.
6. Al-Hakeem MS, Macmillen MA. Evaluation of abdominal pain in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Surg* 1998; 176: 291-294.
7. Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-585.
8. Averbuch M, Levo Y. Budd-Chiari Syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 435-437.
9. Pelletier S, Landi B, Piette JC et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumours Budd-Chiari Syndrome. *J Hepatol* 1994; 21: 76-80.
10. Yun YY, Yoh KA, Yang HI et al. A case of Budd-Chiari syndrome with high antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med* 1996; 11: 82-86.
11. Bisocchi D, De Micheli AG, Tamanti P et al. Association of the Budd-Chiari syndrome with lupus anticoagulant. Case Report and critical review. *Ann Italian Med Inter* 1991; 6:251-255.
12. Valla DC. The diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome: consensus and Controversies. *Hepatology* 2003; 38: 793-803.
13. Schur PH. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *Up To Date*. 2006.
14. Ziakas PD, Routsias JG, Gianouli A, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:71-80.
15. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:169-182.
16. Krause I, Blank M, Fraser A et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2005; 210:749-754.
17. Cuadrado MJ, Munoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syn-

- drome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:194-196.
18. Arnal C, Piette JC, Léone J et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheum* 2002; 29: 75-82.
  19. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005; 56:425-452.
  20. Pujol M, Ribera A, Vilardell M et al. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with SLE. *Br J Haematol* 1995; 89:137-141.
  21. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112: 674-677.
  22. Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H, et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 53-56.
  23. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin A in the long term management of thrombocytopenia associated with lupus erythematosus. 2006; 15: 76-79.
  24. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: response to mycophenolate of mofetil. *Lupus* 2003; 12:630-632.
  25. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005; 20:883-885.
  26. Leheme S, Macário-Barrel A, Musette P, Carvalho P, Joly P. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:53-55.
  27. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I et al. Long-term effectiveness of danazol, corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:52-57.
  28. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 2004; 240:286-292.
  29. Inês L, Petri M. Mycophenolate Mofetil: An Emerging Therapeutic Option for SLE. *Acta Reum Port* 2001; 26: 153-161.