

## SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO, UMA COMPLICAÇÃO RARA DA TERAPÊUTICA COM IMUNOGLOBULINA HUMANA

Rui Providência\*, Jorge Fortuna\*\*, Alexandra Alves Pereira\*\*\*,  
Paula Mota\*, A.M. Leitão-Marques\*

### Resumo

A imunoglobulina humana é cada vez mais utilizada no tratamento de doenças auto-imunes. Embora raras, as complicações tromboembólicas como o síndrome coronário agudo (SCA) são uma realidade, não referida na literatura do nosso país. Os autores apresentam o caso de um doente de 39 anos que desenvolveu um SCA no contexto de tratamento com imunoglobulina humana para uma púrpura trombocitopénica imune. É feita uma breve revisão dos factores de risco e mecanismos causais para esta complicação.

**Palavras-Chave:** Imunoglobulina Humana; Complicações Tromboembólicas; Enfarte Agudo do Miocárdio; Síndrome Coronário Agudo.

### Abstract

Human immunoglobulin is being increasingly used in the treatment of autoimmune diseases. Despite being rare, thromboembolic complications like acute coronary syndrome (ACS) are possible and not reported in our country's literature. The authors present a case report of a 39 years old patient who developed an ACS after treatment of immune thrombocytopenic purpura with human immunoglobulin. A brief review of risk factors and mechanisms of this complication is performed.

**Keywords:** Human Immunoglobulin; Thromboembolic Complications; Acute Myocardial Infarction; Acute Coronary Syndrome.

### Introdução

A imunoglobulina humana é cada vez mais utilizada no tratamento de doenças auto-imunes. Embora raras, as complicações tromboembólicas como o síndrome coronário agudo (SCA) são uma realidade, não estando reportadas na literatura do nosso país.

### Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 39 anos, raça negra, seguido em consulta no nosso hospital desde há 1 ano por hipertensão arterial primária. O estudo realizado durante o tempo de seguimento havia excluído causas de hipertensão arterial secundária. Estava medicado com nifedipina 60mg/dia. No decurso do estudo analítico efectuado foi-lhe detectada trombocitopenia (42.600 plaquetas/ $\mu$ L). Salvo por esporádicas gengivorragias ao realizar higiene dentária, não apresentava outras hemorragias visíveis, nem achados relevantes ao exame físico.

Foi realizado medulograma, que revelou a presença de megacariócitos na medula, compatível com destruição periférica de plaquetas. A ecografia abdominal mostrou baço e fígado morfologicamente normais na ausência de outras alterações significativas. Analiticamente apresentava hiper-gamaglobulinémia policlonal, VS de 54mm na 1ª hora, PCR 1,2mg/dL e ausência de alterações nos tempos de coagulação ou níveis séricos de fibrinogénio. Os valores laboratoriais de anticoagulante lúpico, anticorpos anti-cardiolipina e anti-beta<sub>2</sub>glicoproteína foram negativos. Apresentava ANA positivos, com título de 1/160, padrão mosqueado e padrão nucleolar. Não apresentava positividade para outros auto-anticorpos pesquisados, nomeadamente anti-Sm e anti-dsDNA. Os marcadores serológicos virais foram negativos para infecção por vírus da hepatite C (VHC) e imunodeficiência hu-

\* Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Coimbra

\*\* Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra

\*\*\* Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra

mana (VIH), mostrando uma infecção antiga por vírus da hepatite B (VHB). O estudo para a infecção por *Plasmodium* foi negativo.

Perante o diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI), foi iniciada terapêutica com prednisolona 40mg i.d. A reavaliação da contagem plaquetar uma semana após o início desta mostrou diminuição para 16.900 plaquetas/ $\mu$ L, motivando internamento no Serviço de Medicina. Cerca de 5 dias mais tarde, os valores haviam descido para 5.600 plaquetas pelo que iniciou nessa data tratamento com imunoglobulina humana 30g/dia (400mg/Kg/dia) durante 5 dias e foi aumentada a dose de prednisolona para 80mg/dia (1mg/Kg/dia).

Teve alta 5 dias após terminar o tratamento com imunoglobulina humana, apresentando contagens plaquetares de 115.000 plaquetas/dL, continuando medicado com nifedipina 60mg i.d., prednisolona 60mg i.d. e ranitidina 300mg.

Um dia mais tarde iniciou episódios de desconforto retroesternal, tipo aperto, em repouso, com duração de 5 a 10 minutos, sem irradiação, sem características pleuríticas, nem factores de alívio. Perante a manutenção das queixas, recorre ao Serviço de Urgência do nosso Hospital apenas após três dias de queixas.

Ao exame objectivo, nomeadamente auscultação cardiopulmonar, não apresentava alterações relevantes, e tinha como valores de frequência cardíaca e tensão arterial 70bpm e 120/80mmHg, respectivamente. Sem edemas periféricos.

Foi realizado electrocardiograma (Figura 1), em ritmo sinusal, mostrando alteração da repolarização da parede inferior (ondas T negativas em dIII e aVF), compatíveis com isquémia inferior e não



**Figura 1.** ECG realizado no Serviço de Urgência (derivações bipolares), mostrando alterações da repolarização nas derivações inferiores compatíveis com isquémia (ondas T negativas em dIII e aVF).

presentes em exame idêntico realizado 15 dias antes, durante o seu internamento no Serviço de Medicina. Apresentava enzimologia cardíaca positiva (troponina I 1,6ng/ml), não havendo outras alterações a destacar na sua avaliação analítica, salvo pela normalização dos níveis de plaquetas para 332.000/ $\mu$ L. O esfregaço de sangue periférico mostrou a presença de *rouleaux* e plaquetas gigantes.

Foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos e iniciada terapêutica padrão para síndrome coronário agudo sem supradesnívelamento de ST: dupla anti-agregação com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, enoxaparina, nitratos endovenosos, carvediol, perindopril e pravastatina.

Realizou ecocardiograma transtorácico nas primeiras 24 horas de internamento, que mostrou cavidades cardíacas de dimensões normais, ausência de derrame pericárdico ou disfunção valvular e boa função sistólica do ventrículo esquerdo, sem alterações da cinética segmentar.

Apresentou evolução estável, sem repetição do quadro clínico e mostrando decréscimo gradual dos valores de troponina, pelo que foi utilizada uma estratificação de baixo-risco, com avaliação não invasiva de isquémia indutível. Foi então realizada prova de esforço em tapete ao 4º dia de internamento, sob protocolo de Bruce modificado, que foi interrompida aos 12 minutos por fadiga e angor, com atingimento de 93,3% da frequência cardíaca teórica máxima, boa capacidade funcional (9 METs – unidade de equivalentes metabólicos) e agravamento das alterações da repolarização inferiores e laterais, com infradesnívelamento de ST de 2mm. As queixas e alterações electrocardiográficas cederam prontamente após interrupção da prova e não houve alteração na progressão descendente da curva enzimática.

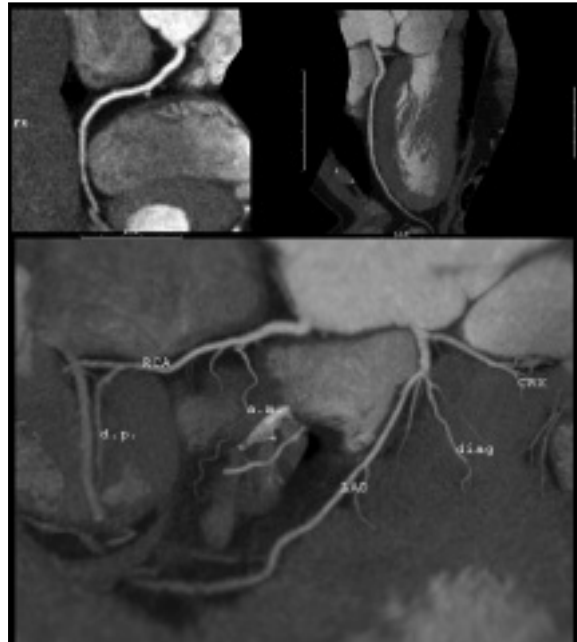
Realizou cateterismo cardíaco (Figura 2) passados 3 dias, cerca de uma semana após a admissão (e 10 dias após ter concluído a terapêutica com imunoglobulina humana). Este mostrou ventrículo esquerdo de normais dimensões, com boa função e coronárias sem lesões significativas.

Apresentou boa evolução durante o resto do internamento, não tendo repetido queixas de angor. Teve alta medicado com nifedipina 60mg i.d., ranitidina 150mg i.d., fluvastatina 80mg i.d., ácido acetilsalicílico 100mg i.d., clopidogrel 75mg i.d., perindopril 4mg i.d. e carvedilol 3,125mg 2 i.d.

Presentemente, passados 5 anos o doente não voltou a apresentar queixas do foro cardiológico, nomeadamente recorrência de angor e realizou



**Figura 2.** Coronariografia realizada 10 dias após o término da administração de imunoglobulina humana, mostrando coronárias normais.



**Figura 3.** Imagens de AngioTC cardíaca realizadas 5 anos após o síndrome coronário agudo mostrando ausência de doença coronária significativa.

AngioTC Cardíaca (Figura 3), com *score* de cálcio de 8,7, correspondente a evidência de doença coronária mínima, mostrando, como anos antes, ausência de lesões coronárias significativas.

Ao longo deste período, tem sido seguido na consulta de doenças auto-imunes. Realizou determinações analíticas seriadas de anticoagulante lúpico, anticorpos anti-cardiolipina e anti-beta<sub>2</sub>-glicoproteína, que foram sempre negativas, assim como hemogramas seriados não voltaram a demonstrar a presença de trombocitopenia. Até ao momento, não preenche critérios para lúpus eritematoso sistémico ou qualquer outra doença do tecido conjuntivo. Foi realizado o estudo de trombofilia, não tendo sido detectadas alterações nos factores de risco pesquisados (mutações do factor V de Leyden, protrombina G20210A, metiltetrahidrofolato redutase C667T, ou níveis séricos de proteína C e S, ou anti-trombina e homocisteinémia).

## Revisão da Literatura

Embora a imunoglobulina humana (IGH) seja cada vez mais usada no tratamento de doenças auto-imunes como a púrpura trombocitopénica imune, anemias hemolíticas, doença de Kawasaki e outras doenças neuroimunológicas, a descrição de

complicações graves mantém-se rara, correspondendo a menos de 3 a 5% das utilizações. Outras complicações possíveis, embora raras e graves são: reacções anafiláticas (nomeadamente em doentes com défice selectivo de IgA), necrose tubular renal e meningite asséptica. Os efeitos secundários mais frequentes e que ocorrem em cerca de 10% dos doentes são febre, mialgias e cefaleias<sup>1</sup>.

As complicações tromboembólicas associadas ao tratamento com IGH foram inicialmente descritas no longínquo ano de 1986 em casos de púrpura trombocitopénica idiopática<sup>2</sup>, sendo que nessa série de 4 doentes com idades entre os 62 e 87 anos dois desenvolveram EAM, com a morte como evento final em 3 casos. Havia em 2005 cerca de 20 casos publicados de EAM devido a iatrogenia por imunoglobulina endovenosa – IGEV<sup>3</sup>. Outro tipo de eventos trombóticos frequentemente descritos são os acidentes vasculares cerebrais, tromboembolias pulmonares e tromboes venosas profundas.

Paran *et al.* em 2006 fizeram uma revisão de 65 casos referidos na literatura, tendo constatado que existia uma predilecção pelos leitos arteriais (51 doentes com trombose arterial e 2 doentes com arterial simultaneamente a venosa)<sup>4</sup>. Nesta série é estimada uma incidência de 0,15 a 1,2% de even-

tos trombóticos por cada curso de tratamento. Apesar disso, é colocada a hipótese de estes subestimarem a verdadeira incidência do problema, uma vez que muitos casos não serão reportados.

Numa série de 9 doentes com EAM associado a tratamento com IGH foi efectuada uma caracterização dos factores predisponentes para esta complicação: estes doentes apresentavam por norma factores de risco cardiovascular prévios e, salvo raras excepções, estavam na 7ª ou 8ª década de vida. Nesta série foram utilizadas altas doses de IGEV (acima dos 40g/dia por períodos de 3 a 5 dias). De destacar a próxima relação temporal entre o tratamento com IGH e o desenvolvimento da complicação trombótica, verificando-se que na maioria o EAM ocorre nos primeiros 10 dias após o tratamento e doentes que realizam múltiplos ciclos de tratamento, este tipo de complicação ocorre tendencialmente nos primeiros ciclos. A mortalidade nesta série foi elevada, com 4 doentes no total de 9 a falecerem<sup>1</sup>.

São raros os casos em jovens, sendo porém o desfecho frequentemente fatal, como num caso recentemente publicado que descreve trombose jugular bilateral numa adolescente tratada com IGEV por PTI<sup>5</sup>.

Existem na literatura vários mecanismos causais propostos para esta associação patológica entre a terapêutica com IGH e fenómenos trombóticos:

- Aumento da viscosidade sanguínea (passando de valores normais de 1,2 a 1,7 centipoise, para valores até 2,9 centipoise) com formação de *rouleaux* e aumento da interacção molecular de IgG com proteínas plasmáticas<sup>6</sup> e dos níveis de fibrinogénio<sup>7</sup>. Estes efeitos parecem ser dose-dependentes, ocorrendo maioritariamente em indivíduos com predisposição, como os idosos e doentes com doença aterosclerótica cardio ou cerebrovascular prévia.
- Indução da activação plaquetar e do complemento.
- Indução de produção de citocinas vasoconstritoras, levando a vasospasmo arterial<sup>8,9</sup>.

## Discussão

Os autores apresentam um caso de síndrome coronário agudo, secundário a terapêutica com IGH num doente com PTI, uma situação extremamente rara, que pelo que foi constatado na literatura,

não se encontra previamente descrita no nosso país.

Este caso apresenta particularidades interessantes: trata-se de um doente jovem e sem doença coronária concomitante. Relativamente à idade do doente e ausência de doença coronária, há que salientar que embora este tipo de complicações seja mais frequente em idades avançadas e em doentes com doença coronária aterosclerótica, existem relatos esporádicos de doentes com este tipo de complicação em contexto semelhante ao que descrevemos<sup>1,10</sup>. Reforçamos ainda que a ausência de doença coronária significativa foi demonstrada por cateterismo e cerca de 5 anos mais tarde por angio TC cardíaca. Comparativamente aos outros casos de complicação tromboembólica descritos na literatura, é interessante ainda destacar, que a dose que utilizámos neste paciente (30g/dia) foi inferior aos 40 a 50g/dia reportados<sup>1</sup>. Relativamente ao facto de se tratar de um doente de raça negra, não existem até ao momento dados que apontem o factor étnico como predisponente para este tipo de complicações.

Face a isto, parece-nos assim ter sido um fenómeno puramente trombótico num doente jovem, sem substrato aterosclerótico, mas com algum tipo de predisposição (eventualmente genética) que não conseguimos detectar, mas também não se encontra descrita, para este tipo de reacção adversa.

Importa pois reter, que devemos estar atentos para este tipo de complicações ao utilizar IGH em doentes propensos a desenvolver este tipo de complicação, ou seja, com factores de risco vascular previamente conhecidos (como no caso deste jovem hipertenso), história de eventos isquémicos ou tromboembólicos prévios, idade avançada ou estados de hiperviscosidade ou protrombóticos.

Face ao risco de complicações tromboembólicas ao realizar terapêutica com IGH, devemos seleccionar os doentes respeitando as suas indicações, iniciar a administração em doses baixas com aumento progressivo da dose e taxa de infusão e realizar uma boa hidratação (previamente e durante a infusão). Não existem para já indicações para realização de terapêutica anti-agregante ou anticoagulante profilática em doentes de risco e que não apresentem contra-indicação para a mesma. O doseamento prévio de imunoglobulinas (nomeadamente IgA), marcadores de VHB e VHC, crioglobulinas e factor reumatóide, assim como a monitorização de função estão preconizados na literatura de forma a minimizar outros riscos<sup>11</sup>.

#### Correspondência para

Rui André da Providência  
 Couraça de Lisboa nº22  
 3000-434 Coimbra  
 Portugal  
 E-mail: rui\_providencia@yahoo.com

#### Referências

1. Elkayam O, Paran D, Milo R et. al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000;59:77-80
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218
3. Stenton SB, Dalen D, Wilbur K. Myocardial infarction associated with intravenous immune globulin. *Ann Pharmacother* 2005; 39:2114-2118
4. Paran D, Herishanu Y, Alkayam O, Shopin L, Bem-Ami R. Venous and Arterial Thrombosis Following Administration of Intravenous Immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:313-318
5. Tam PY, Richardson M, Grewal S. Fatal case of bilateral internal jugular vein thrombosis following IVIg infusion in an adolescent girl treated for ITP. *Am J Hematol* 2008;83:323-325
6. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44:223-226
7. Lee Y, Shin JU, Lee J et. al. A Case of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism after Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Korean Med Sci* 2007;22:758-761
8. Hefer D, Jaloudi M. Thromboembolic events as an emerging adverse effect during high-dose intravenous immunoglobulin therapy in elderly patients: a case report and discussion of the relevant literature. *Ann Hematol* 2004; 83:661-665
9. Emerson GG, Herndon CN, Sreih AG. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. *Pharmacotherapy* 2002;22: 1638-1641
10. Rosenbaum JT. Myocardial Infarction as a Complication of Immunoglobulin Therapy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1732-1733
11. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1238-1239.

## XXXI Curso de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Coimbra, Portugal  
 22 a 23 de Outubro 2010

## XVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

Lisboa, Portugal  
 9 a 10 de Dezembro 2010