

NECROSE CUTÂNEA EXTENSA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DA SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICA (SAF) SECUNDÁRIA

Alessandra de Sousa Braz*, Maria Luíza D. Capriglione**, Juliana Fernandes Sarmiento**

Resumo

Lesões necro-hemorrágicas difusas, limitadas à pele, na Síndrome Antifosfolipídica (SAF) secundária a Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) não são frequentes. Reportamos o caso de uma mulher branca, 37 anos, internada em Setembro de 2007 com história de psicose há vários anos, apresentando poliartrite e lesões cutâneas máculo-pápulo-bolhosas nos membros superiores e inferiores que rapidamente evoluíram para necrose e ulceração cutânea extensas dos quatro membros, em que se estabeleceu o diagnóstico de LES com anticoagulante lúpico positivo. Os autores chamam a atenção para a ocorrência de necrose cutânea de características catastróficas, como possível manifestação inicial de SAF secundária sem comprometimento vascular sistêmico que evoluiu satisfatoriamente com o tratamento anticoagulante e imunossupressores.

Palavras-chave: Necrose Cutânea; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídico.

Abstract

Diffuse necrotic-hemorrhagic lesions limited to the skin in secondary antiphospholipid antibody syndrome (APS) to systemic lupus erythematosus (SLE) are not frequent. We report the case of a white woman, 37 years of age, hospitalized in September 2007 with a history of psychosis of several years' duration, presenting with polyarthritis and erythematous, maculopapular, bullous skin lesions on the upper and lower limbs, rapidly followed by extensive necrosis and skin ulceration on all four limbs

who was diagnosed with SLE and positive lupus anticoagulant. The investigators highlight the occurrence of skin necrosis of catastrophic characteristics, as a possible initial manifestation of secondary APS without systemic vascular involvement that evolved satisfactorily with a combination treatment of anticoagulation and immunomodulation.

Keywords: Necrosis Skin Lesions; Systemic Lupus Erythematosus; Antiphospholipid Antibody Syndrome.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, auto-imune, com manifestações clínicas diversas em associação com anticorpos dirigidos contra componentes nucleares¹⁻³. A síndrome antifosfolipídica (SAF) é uma desordem sistêmica, auto-imune, caracterizada por trombose (arterial, venosa ou vasculopatia) e morbidade gestacional, acompanhada de títulos moderados ou elevados de anticorpos antifosfolípidos (AAF), como anticorpo anticardiolipina e/ou anti-beta 2-glicoproteína I e/ou pela positividade do anticoagulante lúpico (LAC)⁴⁻⁹. Anticorpos antifosfolípidos ocorrem em 1 a 6% da população geral⁹ e podem afetar qualquer órgão sistêmico, incluindo a pele. Cerca de 8% dos pacientes com SAF primária evoluirão para LES¹⁰; no LES, cerca de 30% têm anticorpo anti-cardiolipina positivo e, 25%, LAC. No LES, a vasculite pode manifestar-se por urticária, púrpura palpável, ulceração digital ou do leito ungueal, telangiectasias ou pápulas na palma das mãos e extremidades digitais¹¹. Na SAF, as alterações cutâneas podem representar a primeira manifestação em 40 % dos pacientes^{6,7,12,13}, sendo o livedo reticular, a isquemia e ulceração digital as manifestações mais frequentes, e a necrose cutânea difusa rara¹².

*Professora Doutora de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM)

**Alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM)

Os autores descrevem um caso de necrose cutânea extensa grave em paciente com LES e LAC positivo. Apesar de não ter sido apresentado oclusões microvasculares envolvendo múltiplos órgãos simultaneamente, caracterizando uma SAF catastrófica, evoluiu de forma grave e limitada à pele, sugerindo a presença de SAF secundária associada a trombose de vasos dérmicos.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 37 anos, natural de Campina Grande/PB e procedente de João Pessoa/PB foi hospitalizada, em Setembro de 2007, com quadro clínico de artralgias em interfalangeanas proximais (IFPs) e joelhos e lesões cutâneas na região anterior das pernas com cerca de cinco meses de evolução. As lesões inicialmente eram maculares e, duas semanas antes da internação, evoluíram para ulceração e necrose extensa nos membros inferiores. Em Outubro de 2007, evoluiu com de artrite nas articulações supracitadas e desenvolvimento de máculas escuras e extensas no antebraço esquerdo, circundadas por eritema, que evoluíram rapidamente com bolhas e necrose no antebraço direito. Nos antecedentes pessoais, uma gestação a termo há 18 anos, e portadora de distúrbio psiquiátrico de difícil controle, diagnosticado como esquizofrenia desde 1994. Negava tabagismo, alergias, uso de contraceptivos orais, abortos, hemotransfusões e neoplasias.

Ao exame físico, apresentava artrite em IFPs e joelhos, *rash* malar discreto bilateral e lesões cutâneas necróticas extensas, de bordos irregulares, na região anterior das pernas, medindo aproximadamente 20 x 15 cm na perna direita (Figura 1) e 15x10 cm na esquerda. Também apresentava máculas escuras e extensas no antebraço esquerdo, circundadas por eritema, de início há menos de 24 horas, que evoluíram rapidamente com bolhas e

necrose (Figura 2). Perfusão periférica normal, ausência de fenômeno de Raynaud ou livedo reticular.

Diante do quadro clínico e com o histórico de psicose de difícil controle, aventou-se a hipótese diagnóstica de LES. Foram solicitados exames complementares e realizada fasciotomia na lesão da perna esquerda.

Os exames laboratoriais mostraram anemia hemolítica (Hb: 8,2 g/dL; Ht: 25,2%; reticulócitos: 2,8; Coombs direto positivo); 7.200 leucócitos com linfopenia (13%/936); velocidade de hemossedimentação (VHS) de 52 mm na 1ª h e proteína C reativa (PCR) de 96 mg/dL. Sumário de urina com 25 e hemácias/campo e 100 leucócitos/campo, proteinúria de 24 horas de 696 mg. A determinação dos ANAs (imunofluorescência indireta) foi positiva: 1:1280 padrão nuclear homogêneo, níveis de complemento reduzidos (CH 100 de 2,27 U/mL e C3 de 48 mg/dL); anti-dsDNA positivo (1/80); LAC positivo (método coagulométrico automatizado-fosfolípidos e veneno de víbora de Russel-DRVVT) e anticorpos antifosfolípidos em títulos baixos: (IgG: 19,4 Gpl, IgM: 6 Mpl e IgA: 62,8 Apl). Material histológico de fasciotomia inconclusivo.

Foram normais ou não reagentes: plaquetometria, funções hepática e renal; urocultura e hemocultura; ultra-sonografia abdominal total, ecocardiograma com *doppler* transtorácico e ecodoppler venoso-arterial dos membros inferiores; radiografia de tórax, mãos e punhos; HBsAg, anti-HBsAg, anti-HCV e proteínas C e S. Os demais autoanticorpos foram normais (Fator reumatóide, anti-P ribossomal, ANCA e crioglobulinas séricas).

Foi tratada inicialmente com olanzapina (5 mg/dia), antibioterapia (clindamicina e ampicilina) e enoxaparina sódica profilática (40 mg sc/dia) considerando-se a hipótese de erisipela necro-hemorrágica. Foi estabelecido o diagnóstico de LES (*rash* malar, poliartrite não erosiva, psico-

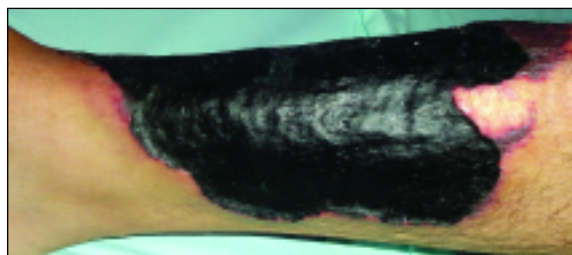


Figura 1. Lesão necrótica extensa na perna direita.



Figura 2. Lesões necro-hemorágico-bolhosas no antebraço.

se, FAN e Anti-DNA positivos), iniciado 60 mg/dia de prednisona, hidroxiclороquina (400 mg/dia) e suspenso o anti-coagulante devido hematúria. Em função do agravamento importante das lesões cutâneas, recebeu pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia 3 dias seguidos, sem melhora significativa.

Após 10 dias de interrupção do anticoagulante, e com a confirmação da positividade do LAC, foi re-introduzida a enoxaparina sódica subcutânea (60 mg 2x/dia), além dos cuidados de desinfecção local. Por persistência do quadro hematológico e cutâneo e a ocorrência de episódios de hematúria, decidiu-se utilizar imunoglobulina humana intravenosa (400 mg/kg/dia – 5 dias). Houve regressão importante do quadro cutâneo (Figura 3), porém sem melhora relevante da sintomatologia psiquiátrica.

Recebeu alta com programação de pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa (1g/mês), varfarina sódica (5 mg/dia), prednisolona (40 mg/dia), hidroxiclороquina (400 mg/dia) e olanzapina (5 mg/dia). Em consulta ambulatorial 30 dias após a alta, apresentava-se clinicamente bem, com melhora progressiva das lesões e confirmou-se a positividade do LAC. Em maio de 2008, após 4 pulsos mensais de ciclofosfamida, em uso de 7,5 mg de prednisona (após redução progressiva) e demais medicamentos, seus exames laboratoriais estavam normais (hemograma, PCR, VHS, clearance de creatinina, proteinúria de 24 h, anti-dsDNA, AAFs, LAC, frações do complemento e sumário de urina) e o INR de 2,32. A dose da olanzapina foi aumentada para 10 mg / dia devido piora do quadro psiquiátrico.

Discussão

Neste relato, descreve-se o caso de uma paciente que recebeu diagnóstico de LES com LAC positivo, concomitantemente ao surgimento de lesões

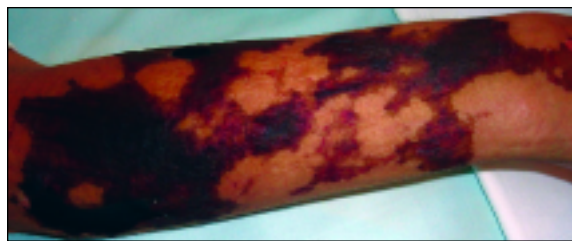


Figura 3. Lesões necróticas em processo de cicatrização.

cutâneas necróticas extensas nos quatro membros e que, apesar da gravidade e da extensão das lesões dérmicas, não evoluiu com alterações vasculíticas ou trombóticas sistêmicas. A presença de necrose cutânea extensa em paciente com LES e LAC positivo, baseado nos achados clínicos e evolução terapêutica descritos e nos achados semelhantes da literatura^{7,8,12-17}, levou-nos à suspeição diagnóstica de uma rara forma de apresentação inicial da SAF, com trombose limitada à pele.

Lesões necro-hemorrágicas difusas e catastróficas, limitadas à pele, na síndrome antifosfolípida secundária são incomuns⁷, sendo mais frequentemente observadas na síndrome antifosfolípida catastrófica, caracterizada pela ocorrência de oclusões micro-vasculares difusas envolvendo múltiplos órgãos simultaneamente, inclusive a pele¹⁴.

A nossa paciente não preencheu critérios clínicos para SAF, e, em função da não comprovação histopatológica de vasculopatia trombótica associada à presença dos anticorpos antifosfolípides, é importante abordar o diagnóstico diferencial entre trombose cutânea possivelmente associada à SAF secundária ou vasculite cutânea em pacientes com LES.

Manifestações cutâneas em pacientes com LES e SAF foram descritas pela primeira vez em 1986 por Grob e Bonerandi, cujos estudos histopatológicos mostraram apenas micro-tromboses nos vasos dérmicos de lesões maculo-pápulo-ulcerosas em duas pacientes lúpicas, sem a presença de vasculites¹⁵. Pouco depois, Amster et al. (1993) descreveram um caso semelhante em uma mulher de 23 anos, associado com anticorpos antifosfolípides e deficiência de proteína S¹⁶.

Em 2002, Sharkey et al. descreveram o caso de uma paciente de 34 anos com LES e anticorpos antifosfolípides em títulos elevados, que vinha em uso de anti-coagulantes orais por evento trombótico prévio, mas que, após uma virose, suspendeu a anti-coagulação sete dias e evoluiu com lesões necro-hemorrágicas na região cervical e no tronco¹⁷. Di Francesco et al (2003) relataram um caso clínico semelhante ao descrito, cuja primeira manifestação da SAF foi uma grave e extensa necrose cutânea, alertando para a importância de anti-coagulação na prevenção de eventos trombóticos subsequentes e de evolução para SAF catastrófica¹².

Diógenes et al. (2004) realizaram um estudo em 60 pacientes com achados clínicos sugestivos de SAF, objetivando investigar a frequência de acometimento cutâneo nestes pacientes. Entre estes, 25

casos preencheram critérios clínicos e laboratoriais para a síndrome primária, e 14 para a secundária. Níveis persistentemente elevados de anticorpos antifosfolípides sem história de eventos trombóticos ou morbidade gestacional foram demonstrados em 21 pacientes. Alterações cutâneas foram os principais achados em 40% dos casos, e, mesmo sem comprovação histopatológica, os autores concluíram que, além de muito frequentes, as manifestações dermatológicas podem ser a primeira manifestação da síndrome antifosfolipídica¹³.

Livedo reticular é a lesão de pele mais frequentemente descrita na SAF. Outras lesões incluem ulcerações, gangrena digital, hemorragias subungueais, trombose venosa superficial, púrpura trombocitopênica, manifestações pseudovasculíticas e necrose cutânea^{7,13}. Nossa paciente não apresentou livedo reticular. No entanto, embora comum na SAF, o livedo reticular é considerado pouco específico, e para Weinstein e Piette (2008) púrpura e/ou necrose são talvez as alterações cutâneas mais características de diferentes síndromes de oclusão microvascular cutânea, incluindo a SAF¹⁴.

No LES, as vasculites podem se manifestar como urticária, púrpura palpável, ulcerações digitais ou no leito ungueal, pápulas em mãos e telangiectasias, entre outras¹¹. Em uma cohort com 667 pacientes com LES, a ocorrência de vasculites foi demonstrada em 194 deles, confirmadas por biópsia em 46 casos. Vasculites cutâneas ocorreram em 160 pacientes, e, destas, só dois casos apresentavam eritema com necrose¹⁸. A prevalência e as características clínicas de vasculites também foram observadas em 670 pacientes com LES, através de histologia e/ou arteriografia, e clinicamente de acordo com o achado de lesões cutâneas características. As lesões cutâneas foram as alterações mais frequentes (89% dos casos), e sua ocorrência foi associada à presença de livedo reticular, altos escores de atividade de doença, anemia, VHS elevado e presença de anticorpos anti-La/SS-B¹⁹.

Posteriormente, Fukuda et al. (2009) avaliaram a associação das manifestações clínicas apresentadas por 509 pacientes brasileiros e a presença do anticorpo anti-Ro/SS-A. Após análise multivariada, observaram que pacientes com este anticorpo tiveram um risco 1,63 vezes maior de desenvolver vasculite cutânea do que os que não o apresentavam. Concluíram que o anti-Ro representou um marcador sorológico independente para vasculites cutâneas em pacientes com LES²⁰.

A ausência de alteração isquêmica ou necrótica em polpas digitais, e de manifestações vasculíticas caracteristicamente descritas em pacientes com LES e a ausência dos anticorpos anti-Ro e anti-La, direcionaram nosso raciocínio diagnóstico e a terapêutica com anti-coagulantes, corticosteróide na forma de pulsos e de imunoglobulina humana intravenosa, descritos por Asherson et al., 2006, assim como plasmaférese repetidas, terapia de escolha para formas catastróficas da SAF⁷, obtendo excelente resposta clínica e laboratorial.

Outro dado da paciente que mereceu atenção foi a presença de uma psicose de difícil controle há vários anos, levando-nos a pensar em psicose lúpica antecedendo em anos o seu diagnóstico. Desordens psiquiátricas ocorrem em até 55% dos pacientes com LES, e a psicose, em 5 a 28% destes; raramente antecedendo em anos o seu diagnóstico. Pode ser secundária à ação de anticorpos antifosfolipídicos (incomum) e anti-P-ribossomal (até 50%), a aumento de interleucinas (I, II, IV e Interferon gama), decorrer de efeito colateral de fármacos (principalmente os corticosteróides) ou estar associada à ocorrência de vasculites e vasculopatia não inflamatória dos pequenos vasos cerebrais¹.

Sintomas psiquiátricos são raramente reportados como característica inicial do LES. Trabalho realizado com 2.121 pacientes admitidos em um serviço psiquiátrico investigou a presença de LES ou anticorpos anti-núcleo específicos para esta patologia, e os resultados apontaram o LES como causa de admissão hospitalar em apenas 0,1-0,2 % dos casos^{21,22}. O tratamento é realizado utilizando psicotrópicos específicos, corticosteróides e ciclofosfamida, com evolução adequada na maioria dos pacientes²¹.

Não foi possível estabelecer a causalidade da psicose da nossa paciente. Afirmar que a psicose foi a primeira manifestação do LES, ou que a mesma faz parte do quadro neuropsiquiátrico da doença, representa um desafio diagnóstico. Isto porque a paciente possui histórico familiar e diagnóstico prévio de esquizofrenia; a pesquisa do anti-P-ribossomal resultou negativa; não fazia uso de corticosteróides ou outros fármacos (exceto psicotrópicos) até o diagnóstico; a resposta à terapêutica citotóxica empregada não mostrou resultado satisfatório em relação à psicose, para a qual já fazia tratamento há mais de dez anos. Não apresentou melhora importante ou mesmo agravamento do quadro durante o surgimento das demais manifestações do LES, além do fato de o quadro de lúpus neuropsiquiátrico geralmente ser muito grave para

permanecer dez anos sem tratamento específico e a paciente não manifestar nenhuma seqüela ou consequência fatal.

Por fim, não associamos à presença de anticorpos antifosfolípidicos, também descrita na etiologia de psicose em LES e/ou SAF, em função da evolução prolongada da psicose e da ausência de manifestações neurológicas outras comumente descritas na SAF, em especial eventos trombóticos ou não (coréia ou mielite transversa)²¹.

Os autores entendem que a raridade e a gravidade do quadro merecem que o mesmo seja descrito, mesmo reconhecendo as limitações na sua confirmação diagnóstica, uma vez que não foi possível demonstrar a presença de microtrombos dérmicos no histopatológico. No entanto, a relevância da descrição também reside no fato de que, diante de quadros raros e graves como este em especial como manifestação inicial da doença, a suspeição diagnóstica aliada à rápida tomada de decisão no tratamento de uma possível SAF limitada à pele, pode ter evitado a ocorrência de complicações sistêmicas graves, a evolução para formas catastróficas e até óbito, anteriormente descritas por outros autores.

Correspondência para

Alessandra Braz

Rua Borja Peregrino, 191, Torre. João Pessoa / PB.

E-mail: alessabraz@gmail.com

Referências

1. Ayache DCG, Costa IP. Alterações da personalidade no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 313-318.
2. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC et al. Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 339-342.
3. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL et al. Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 384-386.
4. Campos LMA, Kiss MHB, D'Amico EA, Silva CAA. Antiphospholipid antibodies in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin* 2003; 58: 157-162.
5. Barbosa CMPL, Terreri MTRA, Len CA, Hilário MOE. Manifestações neuropsiquiátricas em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil: associação com anticorpos antifosfolípide? *Rev Bras Reumatol* 2006; 46: 329-333.
6. Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol* 2005; 80: 225-239.
7. Asherson RA, Francès C, Iaccarino L et al. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 46-51.
8. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-982.
9. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piett J-C, Shoenfeld Y, eds. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996: 13-28.
10. Gomez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 225-230.
11. Buyon JP. Systemic Lupus Erythematosus. Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Atlanta: Arthritis Foundation 2008, p.303-318.
12. DiFrancesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A cutaneous manifestation of antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Plast Surg* 2003; 51: 517-522.
13. Diógenes MJ, Diógenes PCN, Carneiro RM de M, Ribeiro Neto CC, Duarte FB, Holanda RRA. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004; 43: 632-637.
14. Weinstein S, Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22:67-77.
15. Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. A report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 211-219.
16. Amster MS, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 853-857.
17. Sharkey MP, Daryanani II, Gillett MB, Jones SK. Localized cutaneous necrosis associated with the antiphospholipid syndrome. *Australas J Dermatol* 2002; 43:218-220.
18. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcón-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 63:235-242.
19. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:95-104.
20. Fukuda MV, Lo SC, de Almeida CS, Shinjo SK. Anti-Ro antibody and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28:301-304.
21. Van Dam AP, Wekking EM, Oomen HA. Psychiatric symptoms as features of systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom* 1991; 55:132-140.
22. Van Dam AP, Wekking EM, Callewaert JA et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* 1994; 14: 57-62.