



SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF) PEDIÁTRICO

ALEXANDRE ANTUNES

HEMATOLOGISTA PEDIÁTRICO DO HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ DE ALENCAR



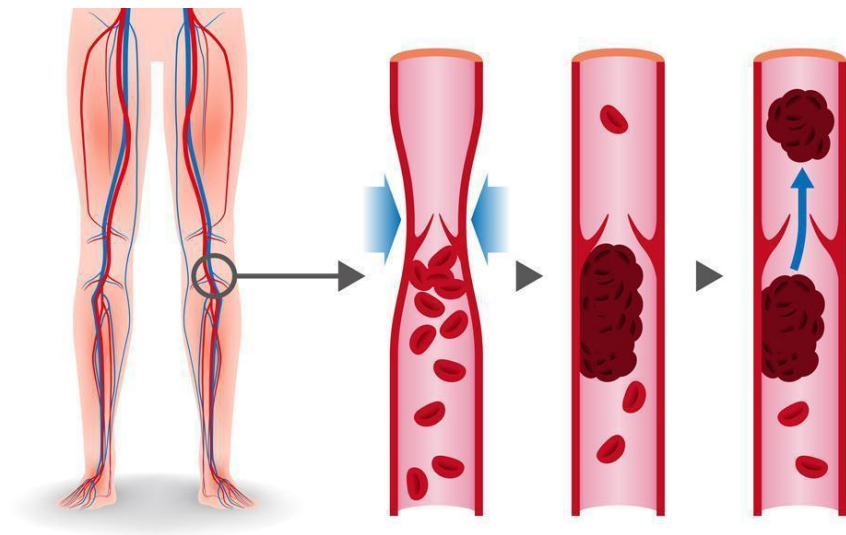
CASO

- Em maio de 2020, adolescente sexo masculino, 12 anos, previamente hígido, apresenta edema e dor espontâneo em membro inferior esquerdo enquanto estava sentado no sofá.
- Buscou serviço de saúde e foi dado o diagnóstico de Síndrome de Cockett.
- Orientado a usar meia elástica e Daflon.



CASO

- Com a piora do edema no membro acometido, mãe busca novamente serviço de saúde e o adolescente é diagnosticado com trombose venosa profunda do membro inferior.
- É iniciado anticoagulação com enoxaparina e recebe alta com warfarina com RNI inadequado < 1.5 .
- Encaminhado para hematologia pediátrica por conta do TTPa alargado.
- Tem a primeira avaliação em fevereiro de 2021 e pela suspeita de SAF são solicitados exames.



CASO

- Fevereiro de 2021: AntiCardiolipina IgG 23.6 GPL – moderada intensidade (método imunoenensaio enzimático). IgM 42 MPL – moderada intensidade.
- Junho de 2021 : Presença de anticoagulante lúpico forte 2,38 (método Drvvt)// Segundo método TTPa com ativador sílica (S-TTPa). Resultado 1,74.
- Junho 2021: AntiCardiolipina IgG 27.4 GPL – moderada intensidade (método imunoenensaio enzimático). IgM 35.3 MPL – moderada intensidade.
- USG doppler junho/2021: Trombose em fase de recanalização acometendo as veias ilíacas externa, femoral comum, femorais superficial e profunda e poplítea. Presença de varicosidades em membro inferior esquerda. Veia ilíaca comum esquerda com calibre efluxo e preservados, sem sinais de compressão extrínseca.

CASO

- Avaliado pela reumatologia pediátrica, sem critérios para LES ou demais doenças reumatológicas.
- Mantido com warfarina até fevereiro de 2022. Dose máxima de 6.25mg alternado com 7.5mg (conseguiu um alvo de RNI entre 2.0-3.0). Medicação suspensa em fevereiro de 2022.

CASO

Janeiro 2024
Idade 16 anos

Sinais de Sd Pós
Trombótica



Assimetria importante entre os membros



Queixa de sensação de peso no MIE



Ferida insuficiência venosa

CASO

- Uso de AAS 100mg de fevereiro de 2022 até janeiro de 2024.
- Janeiro 2024 repete anticorpos antifosfolípide.
 - Anti-Beta2 Glicoproteína IgG Superior a 100,0 U/ml; IgM Superior a 100.0 U/mL (método imunoenensaio enzimático)
 - Anticardiolipina IgM superior a 150MPL (forte intensidade); IgG 56.5 GPL.
 - Anticoagulante Lúpico: Relação teste/controlado 4,34; Relação screening confirmatório 3,84 (forte presença).

CASO

- Em 2024: Coletados demais exames (Proteína C, S, antitrombina III, pesquisa do FV leiden, pesquisa do gene da protrombina mutante) com resultados normais.
- Orientado sobre o diagnóstico e importância do tratamento antitrombótico.
- Excluído em janeiro de 2024 diagnóstico prévio de Sd de Cockett com avaliação radiológica (angioCT de abdome e pelve).

CASO

- Diagnóstico: SAF triplo positivo
- Retomado warfarina com alvo de RNI entre 2.0-3.0 atingido com uma dose de 10mg diário. Suspenso AAS (exames prévios a retomada da anticoagulação (HMG normal; TP AP 73.6% INR 1,2; TTPa R 1,93; Fib 200).
- Orientado manter uso de meia elástica e seguimento com estomaterapia.
- Sem evidências de manifestações não trombóticas.

INTRODUÇÃO

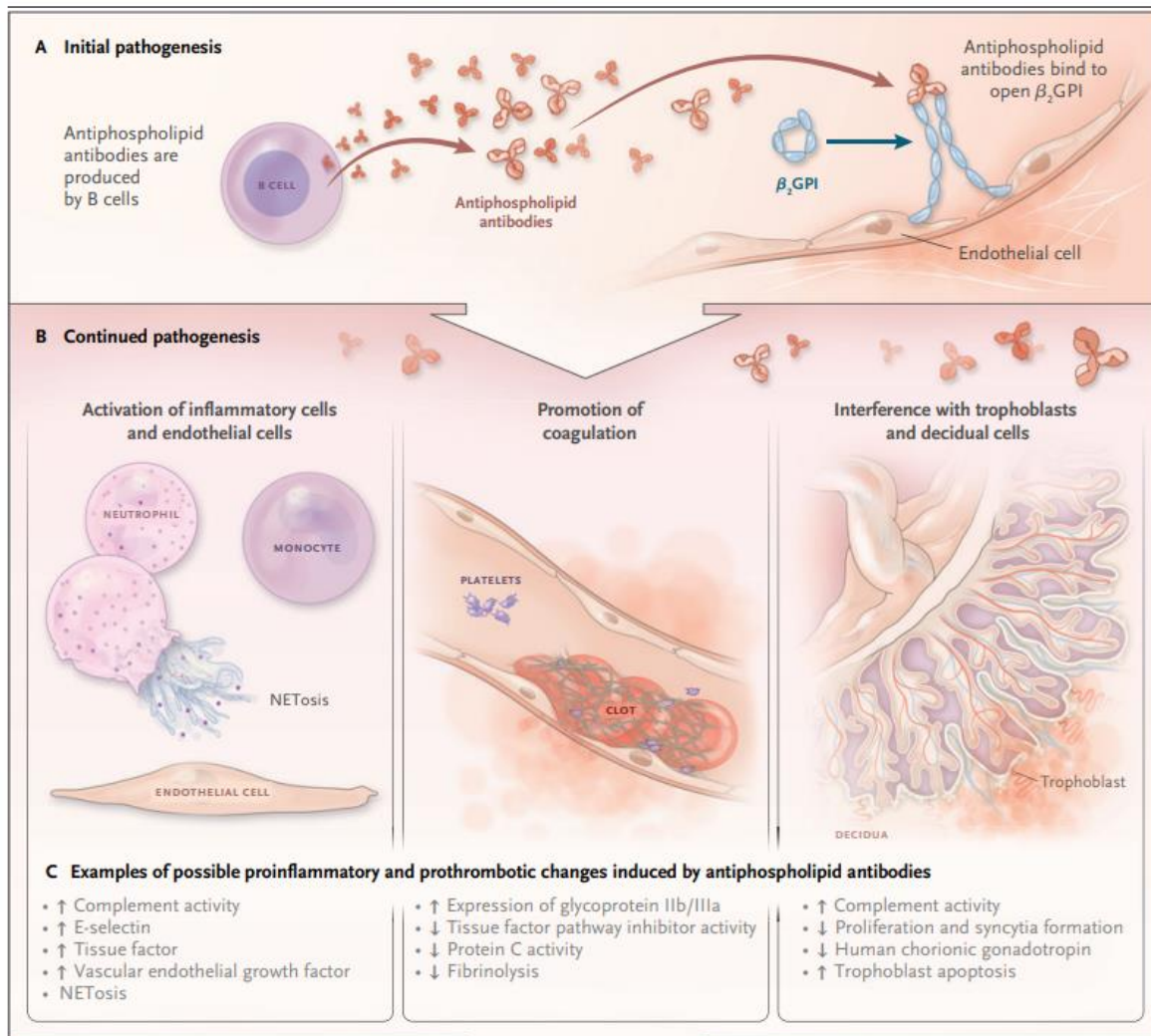
- SAF é uma doença autoimune adquirida definida por eventos trombóticos e/ou obstétricos que ocorrem associados à persistência de anticorpos antifosfolípide.
 - Anti β 2 glicoproteína (Anti β 2GI); Anticardiolipina (aCL); Anticoagulante Lúpico
- SAF está associada a outras doenças autoimunes como LES, mas comumente ocorre sem estar associada a outras condições (SAF primária).
- Os pacientes com SAF podem apresentar manifestações não trombóticas: doença cardíaca valvar, livedo, nefropatia, plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune e alterações cognitivas.

INTRODUÇÃO

- SAF pediátrico é definido quando o diagnóstico se dá antes dos 18 anos de idade.
- Em pacientes pediátricos pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum ocorrer entre 9 e 14 anos.
- Diferente dos adultos aonde há uma maior prevalência maior no sexo feminino (relação M/F: 1:5), na pediatria não ocorre predominância de gênero.



FISIOPATOLOGIA



Por múltiplos mecanismos , a atividade dos anticorpos antifosfolípide resultam em:

- Inflamação
- Vasculopatia
- Trombose
- Complicações obstétricas.

PREVALÊNCIA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPEDES.

- Não existem estudos populacionais sobre o tópico, logo a real estimativa é desconhecida.
- 10% dos doadores de sangue saudáveis apresentam positividade para anticorpos anticardiolipina e 1% para anticoagulante lúpico. Menos de 1% mantêm positividade após 1 ano.

PREVALÊNCIA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPEDES.

- 6% apresentam positividade entre as mulheres com complicações obstétricas (sem doenças autoimunes).
- 10% entre os pacientes com trombose venosa.
- 11% entre os pacientes com infarto do miocárdio.
- 17% entre os pacientes com AVCi e idade inferior a 50 anos

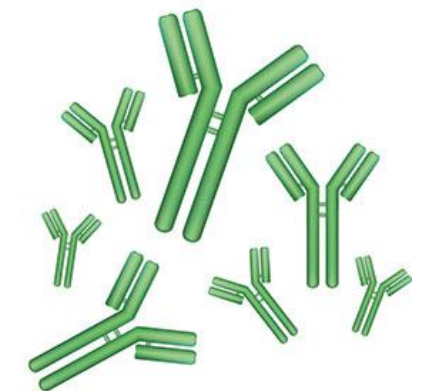
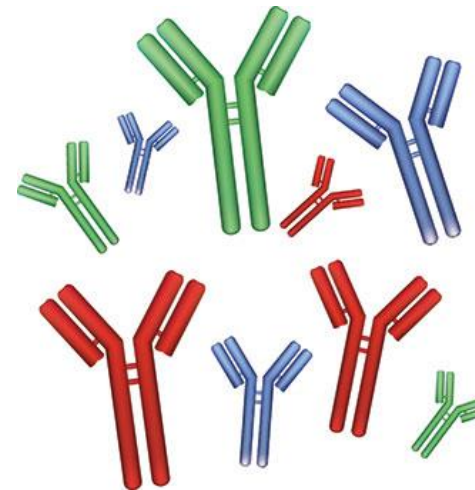
Dados extraídos de estudos aonde o teste foi realizado uma única vez e/ou com positividade limítrofe.

EPIDEMIOLOGIA

- Não se sabe a real prevalência de SAF na população pediátrica
- Provável que seja uma condição subdiagnosticada.
- Ausência de critérios específicos para diagnóstico e classificação.

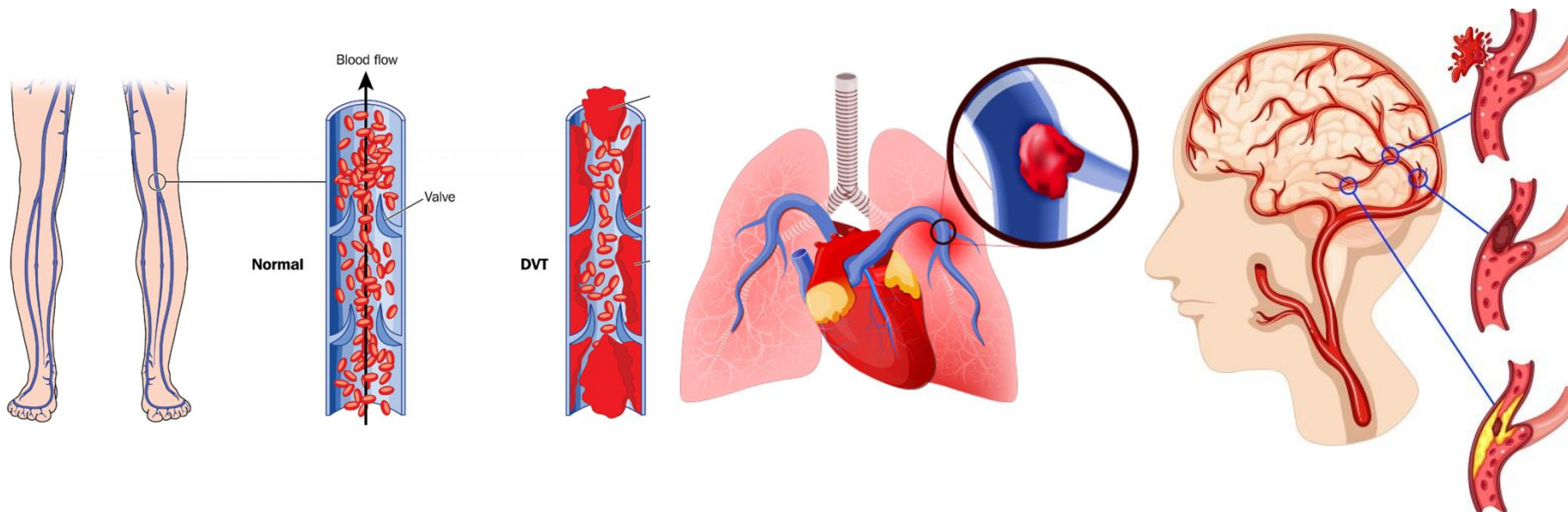
PRESENÇA DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDE NO PACIENTE ASSINTOMÁTICO

- aCL e Anti β 2GI podem ser encontrados em 3-28% e 3-21% das crianças saudáveis.
- Anticoagulante lúpico pode ser encontrado em 2% de crianças híidas.
- Geralmente transitórios e sem significado clínico.
- Induzidos após infecções virais ou vacinas.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: TROMBÓTICAS

- Pacientes com tromboembolismo venoso geralmente se apresentam com TVP em membros inferiores e/ou tromboembolismo pulmonar.
- AVCi e AIT são os eventos arteriais mais comuns.
- Em pacientes pediátricos, os sítios mais comuns de TEV e de eventos arteriais são os mesmos de adultos.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: OBSTÉTRICAS

- Perdas fetais recorrentes após a décima semana de gestação.
- Perdas fetais antes da décima semana de gestação são mais atribuídas a defeitos cromossômicos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: OUTRAS

Hematológicas

Trombocitopenia: geralmente leve e assintomática (50.000-150.000); menos comum abaixo de 20.000

Anemia Hemolítica

Com esquizócitos sugerindo microangiopatia trombótica

Anemia hemolítica autoimune

Renais

Microangiopatia trombótica aguda

Lesões vaso-oclusivas crônicas

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: OUTRAS

Cardiológicas

Espessamento ou vegetações valvares

Dermatológicas

Livedo reticular ou racemoso

Vasculopatia livedoide (ulcerações dolorosas recorrentes)

Neurológicas

Disfunção cognitiva não relacionada a isquemia

Alterações subcorticais de substância branca

EM QUAL SITUAÇÃO PESQUISAR OS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDE?

- Trombose recorrente não justificada por: anticoagulação em subdose , não adesão ao tratamento, doenças oncológicas e outros fatores de risco.
- Trombose em sítios não usuais.
- Em pacientes com idade < 50 anos com trombose sem fator desencadeante.
- Evento trombótico importante com fator desencadeante desproporcional ao evento.

DIAGNÓSTICO SAPPORO 2006

Critério	Definição	Comentário
Laboratorial Anticoagulante Lúpico Anticardiolipina IgG, IgM Anti- β 2 Glicoproteína IgG, IgM	Dois testes positivos com intervalo de pelo menos 12 semanas \geq 40MPL ou unidades GPL \geq Acima do percentil 99	TTPa sem correção com mistura com plasma normal e correção com excesso de fosfolípides.
Clínico:Vascular Trombose Arterial Venosa Microtrombo	Qualquer tecido ou órgão \geq 1 Trombose arterial \geq 1 Trombose venosa \geq 1 Trombose pequenos vasos	Confirmado por imagem ou exame histopatológico.
Clínico Obstétrico Perda gestacional precoce	\geq 3 perdas com $<$ 10 semanas \geq 1 perda com $>$ 10 semanas ou \geq nascimento pré-termo $<$ 34 semanas por eclampsia, eclampsia grave, pré-eclampsia grave ou insuficiência placentária grave	Excluídas questões anatômicas, hormonais e anormalidades cromossômicas.

DIAGNÓSTICO CRITÉRIOS 2023

Clinical domains and criteria	Weight	Weight	
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])	
VTE with a high-risk VTE profile ^(c)	1	AT with a high-risk CVD profile ^(c)	2
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)	3	AT without a high-risk CVD profile ^(c)	4
D3. Microvascular		D4. Obstetric	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one of more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve		D6. Hematology	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L)	2
Vegetation	4		

Não considerar o critério clínico se houver uma explicação mais provável do que SAF
Para cada domínio, considerar apenas a maior pontuação

DIAGNÓSTICO CRITÉRIOS 2023

Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)	Weight
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])	
Positive LAC (single – one time)	1
Positive LAC (persistent)	5
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])	
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a β_2 GPI)	1
Moderate positive (IgG) (aCL and/or a β_2 GPI)	4
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> a β_2 GPI)	5
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> a β_2 GPI)	7

Pontuação Total

Classificar como SAF se houver pelo menos 3 pontos entre os domínios clínicos E pelo menos 3 pontos entre os domínios laboratoriais

DIAGNÓSTICO

- A pesquisa dos 3 anticorpos deve ser realizada ao mesmo tempo.
- Resultados falso-positivos podem ocorrer em pacientes em uso de warfarina, heparina ou DOAC's. O ideal é não solicitar os exames neste contexto (se for solicitado neste contexto, interpretar com cautela).
- Os exames devem ser realizados em laboratórios com experiência.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

- Baixo risco: anticoagulante lúpico negativo com baixos títulos de anticardiolipina e anti β 2-glicoproteína.
- Risco intermediário: anticoagulante lúpico negativo com títulos moderados a altos de anticardiolipina e anti β 2 glicoproteína
- Alto risco: Anticoagulante lúpico positivo com ou sem títulos moderados a altos para anticardiolipina e anti β 2 glicoproteína

TRATAMENTO – PROFILAXIA SECUNDÁRIA TROMBOSE VENOSA

- Recomenda-se para trombose venosa não provocada o uso contínuo de Warfarina.
- Alvo de RNI de 2.0-3.0.
- Mandatório coleta do TP antes do início do antagonista de vitamina K.
- Em alguns pacientes o anticoagulante lúpico pode interferir na interpretação do TP.

TRATAMENTO – PROFILAXIA SECUNDÁRIA TROMBOSE ARTERIAL

- Recomendações diversas que devem levar em conta o risco de sangramento do paciente e o perfil de risco para trombose.
- Warfarina com alvo de RNI entre 2.0-3.0 associado a AAS.
- Warfarina com alvo de RNI entre 3.0-4.0.

O QUE FAZER QUANDO O PACIENTE TEM RECORRÊNCIA DA TROMBOSE MESMO EM USO DE VKA?

- Avaliar a presença de demais fatores de risco.
- Aumentar o alvo de RNI para 3.0-4.0 se o alvo inicial era 3.0-4.0.
- Adicionar AAS se já não estiver tomando.
- Substituir warfarina por heparina de baixo molecular.
- Adicionar estatinas ou hidroxicloroquina.

PAPEL DOS DOAC'S NO MANEJO DO PACIENTE COM SAF

- Rivaroxaban e demais DOAC's não são recomendados para tratamento e/ou prevenção de pacientes com SAF
- Estudo RAPS : Sem diferença entre o grupo Rivaroxaban e Warfarina ao longo de 6 meses.
- Estudo TRAPS 2018: Grupo Rivaroxaban 12% trombose x 0% Warfarina (pacientes com SAF triplo-positivo).
- Pode haver no futuro espaço para o uso dos DOAC's no grupo de pacientes baixo risco.

TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES NÃO TROMBÓTICAS

- Corticoterapia, imunoglobulina e demais agentes imunomoduladores (MMF, azatioprina, rituximab).

CONVITE

- REGISTRO BRASILEIRO SOBRE A PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA HEREDITÁRIA
- REGISTRO APROVADO
- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:
 - PACIENTES PEDIÁTRICOS OU ADULTOS
 - MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA OU NÃO A LESÕES DE ORGÃO ALVO (EX: SNC E/OU RINS)
 - DIAGNÓSTICO DE PTT HEREDITÁRIA (DOSAGEM DE ADAMTSI3 < 10% ; ANTI-ADAMTSI3 NEGATIVO E/OU DIAGNÓSTICO).

CONVITE

- E-MAIL: alexandre.deaantunes@gmail.com ou pesquisa@hcb.org.br ou cristiana.menezes@hcb.org.br
- Telefone: (61) 98299-6598

OBRIGADO

