

TROMBOEMBOLIAS MÚLTIPLAS ASSOCIADAS A DÉFICE DE ANTI-TROMBINA III

CARLOS CATARINO, PEDRO M. SILVA, JORGE QUININHA, JOSÉ SERRA, NOGUEIRA DA SILVA, EDUARDO ANTUNES, RUI FERREIRA, MOURA DE OLIVEIRA, RICARDO GRACIAS, A. PRATES, J.A. RATO

Serviços de Cardiologia e Medicina. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

A deficiência congénita de anti-trombina III é considerada como um estado de hipercoagulabilidade primária. Os autores apresentam um caso de deficiência de anti-trombina III num jovem do sexo masculino, de 28 anos de idade, com doença valvular aórtica e múltiplos episódios de fenómenos tromboembólicos. Ao discutirem os seus aspectos diagnósticos e terapêuticos, procuram sensibilizar para a necessidade de se rastrear situações de trombofilia em doentes com fenómenos trombóticos recorrentes.

SUMMARY

Multiple thromboembolic events associated with antithrombin III deficiency

Congenital deficiency of antithrombin III is considered as one serious primary hypercoagulable state. The authors present a case of deficiency of antithrombin III in a 28 years old young male, with aortic valve disease and several thromboembolic events. When discussing their diagnostic and therapeutic aspects they call the attention to the need for investigation of the situations in which thrombophilia presents with recurrent venous and arterial thrombosis.

INTRODUÇÃO

A trombose venosa recorrente pode ocorrer em várias situações clínicas, umas congénitas e familiares, outras adquiridas, relacionadas com múltiplos processos patológicos, nomeadamente com alterações da coagulação.

Em 1965, na Escandinávia foi descrito pela primeira vez a deficiência de anti-trombina III, numa família com história de tromboembolismos recorrentes¹, em que devido ao defeito congénito neste sistema de anticoagulação, não se conseguia a neutralização da actividade da cascata de coagulação.

A anti-trombina III (AT III), conjuntamente com um proteoglicano, como a heparina exógena ou substâncias endógenas *heparina like* das superfícies endoteliais, determina a inactivação dos factores XIa, IXa, Xa e trombina².

Vamos descrever um caso de um doente com múltiplos episódios tromboembólicos, com défice de AT III associado a patologia valvular aórtica, que colocou problemas de diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Jovem do sexo masculino, de 28 anos, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, internado por múltiplos fenómenos tromboembólicos.

Aparentemente saudável até há 5 anos, quando foi internado por insuficiência venosa dos membros inferiores, com úlcera varicosa na perna direita.

Instalação súbita, durante o internamento, de disartria e hemiplegia direita, tendo realizado angiografia cerebral, considerada normal, e T.A.C. crâneo-encefálico, que revelou múltiplos focos de amolecimento, recentes, no território da cerebral média. Evidência de doença aórtica, com predomínio de insuficiência, com ecocardiograma revelando uma imagem sugestiva de vegetação na válvula aórtica, não se observando trombos intra-cavitários, e que foi considerada como origem dos fenómenos embolígenos.

Sem clínica de Endocardite Infeciosa e com hemoculturas persistentemente negativas. Foi entretanto detectado insuficiência arterial grave dos membros inferiores, mais acen-

tuada no membro inferior esquerdo. A angiografia mostrou ausência de circulação na femoral comum esquerda. Foi submetido a tromboembolotomia e simpaticectomia esquerda.

Manteve-se clinicamente estabilizado e com recuperação progressiva das sequelas neurológicas. Novo T.A.C. crâneo-encefálico, de controle, evidenciou contudo *enfarte hemorrágico ao nível do território silvico esquerdo*. Teve alta medicado com vasodilatador e anticoagulante (acenocumamol), com os diagnósticos de: Doença aórtica com predomínio de insuficiência; Sequelas de A.V.C.; Insuficiência vascular arterial e venosa dos membros inferiores, a esclarecer.

Cerca de 2 anos e meio depois, novo internamento por agitação psico-motora, que foi atribuída aos acidentes hemorrágicos cerebrais anteriores. Por dificuldades no controle da anticoagulação oral (ausências frequentes ao controle do T. Protrombina) foi medicado com anti-agregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico e dipiridamol).

Durante os cinco meses seguintes, múltiplos internamentos por acidentes arteriais tromboembólicos dos membros inferiores, tendo sido efectuadas várias embolotomias. Por perda de *capital tecidual e vascular* sofreu amputação bilateral, pelo 1/3 inferior das coxas, em tempos cirúrgicos distintos.

Para esclarecimento da situação clínica e eventual pesquisa de fonte embolígena, foi feito novo ecocardiograma que revelou: V.E. dilatado; sigmoideias aórticas espessadas com normal abertura sistólica; regurgitação aórtica II/IV e imagem duvidosa de trombo intra-cavitário no ápex.

Antecedentes pessoais e familiares considerados irrelevantes.

À observação, o doente estava consciente, desorientado no tempo e no espaço, com dificuldade na articulação das palavras. Apirético, eupneico e hemodinamicamente estável (TA: 140/60 mmHg, com pulso radial rítmico, amplo 80 p.m.). Esboçava sinal de Musset, sem ingurgitamento jugular. Carótidas palpáveis e simétricas, sem sopros e/ou frémios, com subida e descida ampla e rápida. Précordeio sem deformações, choque da ponta no 5.º-6.º espaço intercostal esquerdo, na linha axilar anterior. Tons cardíacos rítmicos,

com diminuição de A2. Sopro sistólico aórtico grau I/VI e sopro diastólico aórtico grau II/VI. Exame pulmonar normal. Abdómen livre, indolor, sem massas, organomegalias ou qualquer outra alteração. Membros inferiores com amputação pelo 1/3 inferior das coxas e pulsos femurais palpáveis, ligeiramente diminuído à esquerda. O exame neurológico sumário revela disartria, assimetria facial e monoplegia do membro superior direito.

As análises de rotina estavam dentro dos limites normais, mas o estudo da coagulação (ver Quadro 1) no teste funcional por método colorimétrico, verificou déficit de anti-trombina III (AT III), com valores persistentemente baixos, durante e após o episódio embólico, para cerca de metade do limite inferior do normal. Na altura do acompanhamento do doente e por razões de ordem técnica não era possível realizar métodos imunológicos de modo a quantificar a proteína.

O electrocardiograma apresentava hipertrofia ventricular esquerda.

QUADRO 1 — Valores laboratoriais

PTT (seg.)	29.5
Tempo de hemorragia (min.)	3'10"
Tempo de protrombina	15%
Tempo de trombina (seg.)	16
Fibrinogénio (mg/dl)	375
Plaquetas (mm)	319.000
P.D.F.	< 20
AT III (u.i.)	8 11
Proteína C	80% (Teste funcional)
Estudo de agregação plaquetária (ADP 5 e 10, Colagénio e Ac. Araquidónico) — dentro dos valores de referência	
Proteína S	— não se determinou por a técnica não estar montada

A radiografia do tórax mostrava uma cardiomegália ligeira, por prociência do arco ventricular esquerdo.

Teve alta medicado com vasodilatador e anticoagulante (acenocumarol), mantendo tempo de protrombina de INR entre 2 e 3 e sem quaisquer eventos nos últimos 2 anos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Neste doente a patologia valvular aórtica pode ser considerada fonte embolígena potencial, pois nos ecocardiogramas efectuados, suspeitou-se de vegetações na válvula aórtica ou de trombo intra-cavitário no apéx. Devemos salientar que o ecocardiograma modo M e 2D apesar de ser um bom método para o diagnóstico de vegetações, por vezes não as detecta, particularmente se menores que 2 mm³. O mesmo é apontado para eventuais trombos intra-cavitários, principalmente se não forem sésseis⁴.

Refira-se, entretanto, que o local mais frequente de embolismo sistémico é a circulação cerebral, particularmente no território da artéria cerebral média⁵, logo seguido dos membros inferiores, especialmente na bifurcação arterial ou em zonas de placas ateromatosas. No nosso doente verificou-se precisamente vários episódios tromboembólicos na circulação cerebral e nos membros inferiores.

O fenómeno de embolismo sistémico está, quase sempre, relacionado com a formação de trombos no coração esquerdo, no decurso de várias patologias (v.g.: miocardiopatias, valvulopatias, doença coronária, próteses valvulares), desempenhando a fibrilhação auricular um papel central, não só na constituição de trombos como na libertação dos embólos.

Num estudo efectuado em 46 doentes com cardiopatias embolígenas⁶, constatou-se que as valvulopatias só serão responsáveis por 6.5% das embolias sistémicas, estando a maioria relacionadas com patologia mitral, particularmente estenose mitral. A patologia aórtica é fonte infrequente de episódios embólicos⁶. Para além disso, a incidência de embolismo em doentes com doença valvular aumenta com a idade e com a presença de fibrilhação auricular concomitante, o que não se verificou no nosso doente.

Uma outra hipótese possível seria a de arterioesclerose acelerada (A.V.C. e insuficiência circulatória periférica), razão pelo qual terá sido efectuada simpaticectomia esquerda. Contudo, o doente não apresentava qualquer factor de risco associado ou história familiar compatível.

Os múltiplos episódios tromboembólicos, com o desenvolvimento precoce de lesões ateromatosas, são compatíveis com homocistinémia⁷, anomalia congénita por ausência de cistationina-sintetase, de que resulta um aumento das concentrações sanguíneas de homocisteína com lesões endoteliais múltiplas^{8,9}. Não havia, contudo, evidência de atraso mental, subluxação do cristalino e alterações ósseas que caracterizam esta situação clínica.

Ultimamente tem-se encontrado em doentes com várias patologias (doenças auto-imunes, infecciosas, neoplásicas, induzida por fármacos, etc.) anticorpos anti-fosfolípidos. Nestes doentes tem-se verificado um risco aumentado de trombos venosas e/ou arteriais recorrentes¹⁰. Estes auto-anticorpos têm sido mais frequentemente associados a lupus eritematoso disseminado, com maior prevalência no sexo feminino. Apesar de alguns autores terem assinalado lesões valvulares aórticas ou mitraes acompanhando patologia trombótica cerebral em doentes com *anti-coagulante lipídico*¹¹, o nosso doente não aparentava nenhum dos critérios clínicos que permitisse o diagnóstico eventual de lupus eritematoso.

O estudo biológico efectuado neste doente permitiu, de acordo com a técnica de laboratório usada, o diagnóstico de déficit qualitativo de AT III, caracterizado pela evidência de uma discrepância entre a actividade funcional e a concentração antigénica desta proteína.

Este déficit constitui um estado de hipercoagulabilidade primária ou de trombofilia congénita, como aliás sucede também com os défices de proteína C, proteína S e nas disfibrinogénias congénitas².

A incidência do déficit de anti-trombina III, na população geral, é avaliado em 1:2000 a 1:5000, a sua transmissão é do tipo autossómica dominante, com penetrância parcial. O estado heterozigótico compatível com a vida, apresenta níveis de antitrombina III de 25% a 60% do normal. A sua concentração sérica é mais elevada na infância, diminuindo progressivamente até atingir um valor estável durante a segunda ou terceira década de vida. O estado homozigótico é aparentemente incompatível com a vida¹.

As complicações trombóticas são predominantemente venosas. As trombos arteriais são raras, sendo contudo mais frequentes nos doentes com anomalias vasculares ou da função plaquetária.

Em alguns doentes, parece necessário coexistir condições suplementares para que ocorram os fenómenos trombóticos. É o caso de doentes com hipertrigliceridemia ou hiperlipoproteinemia de tipo IV ou de mulheres a tomarem anticoncepcionais orais. Outros factores têm também sido implicados, como processos traumáticos ou infecciosos intercorrentes. Nestes casos, o déficit de AT III é acentuado, não só pelo desenvolvimento intenso e frequente da coagulação, como também por uma acção possivelmente directa sobre a AT III.

No caso do nosso doente é possível admitir como causa precipitante dos eventos tromboembólicos a doença valvular

aórtica, apesar da ausência de trombo intracavitário evidente.

Entretanto, o défice adquirido de AT III é caracterizado por um risco semelhante de doença tromboembólica, mas em que este quadro patológico está relacionado com múltiplas patologias (Quadro 2), que condicionam uma diminuição da síntese, aumento das perdas ou consumo exagerado de AT III. O contexto e evolução clínica, os exames laboratoriais apontados e as estratégias terapêuticas definidas permite excluir a possibilidade de se tratar de um défice secundário.

Apesar de já se encontrarem disponíveis concentrados de anti-trombina III humana, os episódios agudos de tromboembolismo nestes doentes são usualmente tratados com heparina endovenosa.

QUADRO 2—Défice adquirido de anti-trombina III

Síntese diminuída (ou aumento do turnover)	<ul style="list-style-type: none"> • Grandes perdas sanguíneas • Politraumatismos • Peritonites • Queimaduras • Tumores malignos metastizados • Leucemia aguda • Malária • Intoxicações • Terapêutica endovenosa com heparina
<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicação por tetracloreto de carbono • Intoxicação por amanitas • Terapêutica com L-asparaginase • Coma hepático • Hepatite fulminante • Cirrose hepática • Doença de Wilson descompensada • Anticoncepcionais orais • Fase peri-parto 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótico • Plasmaferese • Enteropatia exsudativa
Aumento do consumo	Frequentemente observada em doentes com:
<ul style="list-style-type: none"> • CID, coagulativa de consumo • Sepsis • Insuficiência respiratória do ARDS • Insuficiência renal aguda • Crise de rejeição por transplante renal • Hemodiálise 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfarte agudo do miocárdio • Embolismo pulmonar recorrente • Tromboses venosas m.infs. • Gravidez • Hiperlipidemia • Dieta hipercolesterolémica

Adaptado Bottiger L.E.: Antithrombin deficiency, Kabivitrum, Sweden, 1989.

Não deve, no entanto, ser esquecido que a heparina induz, no início da terapêutica, uma redução mais marcada dos níveis séricos de anti-trombina III, podendo aumentar o estado de trombofilia. Por isso, quanto mais acentuada é a diminuição da concentração de AT III, maior é a necessidade de heparina, quando se pretende um estado de anticoagulação eficaz¹².

A profilaxia dos fenómenos tromboembólicos, com aparente eficácia e sem recidivas, é conseguida com o uso judicioso de anticoagulantes orais, tal como se tem verificado com o nosso doente desde a alta hospitalar.

Os antiagregantes plaquetários, nomeadamente os salicilatos, vão suprimir a função plaquetária, interferindo na adesão e agregação das plaquetas à superfície endotelial lesada, e sendo primariamente indicados na doença arterial trombótica, enquanto que os anticoagulantes ao suprirem a síntese e/ou a função dos factores de coagulação são, de facto, os fármacos indicados no controlo das doenças que comportam risco tromboembólico venoso marcado. Refira-se, contudo, que os salicilatos podem também interferir na redução dos níveis de protrombina, por interferência na sua síntese, mas a baixa de protrombina plasmática é habitualmente de fraca intensidade e sem efeitos terapêuticos, excepto na presença de hepatopatia crónica. Desse modo, ao não interferirem nos níveis séricos de AT III ou nos processos conducentes à inactivação dos factores de coagulação activa-

dos são ineficazes na terapêutica profilática destes doentes.

Em doentes assintomáticos, isto é, em que, apesar do défice de anti-trombina III, nunca tiveram eventos tromboembólicos, é preconizado a administração profilática de anticoagulantes orais em situações que predisponham potencialmente para a ocorrência das tromboses (caso de pós-cirurgia com permanência prolongada no leito).

No nosso doente o estudo familiar realizado permitiu concluir, que a mãe não tinha défice de AT III, não tendo sido possível rastrear o pai, mas o seu único irmão, de 16 anos, apresentava um défice ligeiro de AT III, estando assintomático. A este foi-lhe explicado a necessidade de efectuar anticoagulação em situações de risco.

O caso presente é paradigmático da necessidade de aprofundar o estudos dos doentes que evidenciam tromboembolias recorrentes e em que outra condição clínica isolada dificilmente as possa explicar ou ser causa comum desses acidentes.

BIBLIOGRAFIA

1. EGERBERG O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diathes Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
2. SCHAFFER A.I.: The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102: 814-28.
3. MARTIN R., MELTZER R.S., CHIA B.L., STINSON E.B., RAKOWSKI H., POPP R.L.: Clinical utility of two-dimensional echocardiography in infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1980; 46: 379-385.
4. STRATTON J.R., LIGHTY G.W. Jr., PEARLMAN A.S., et al.: Detection of left ventricular thrombus by two-dimensional echocardiography: Sensitivity, specificity and causes of uncertainty. *Circulation* 1982; 66: 156-166.
5. EASTON J.D., SHERMAN D.G.: Management of cerebral embolism of cardiac origin. *Stroke* 1980; 5: 433-8.
6. ALLARD-LATOUR G., SCHIAMA S., AUBRAN M., TRIGANO J.A., JUHAN C.L., et TORRESMI J.: Apport des examens complémentaires dans le diagnostic e dans le traitement des cardiopathies emboligènes. *Arch Mal Coeur* 1985; 78 année, n.º 8, pp. 1249-1254.
7. NEWMAN G., MITCHELL J.R.A.: Homocystinuria presenting as multiple arterial occlusions. *QJ Med* 1984; 53: 251-8.
8. McCULLY K.S.: Vascular pathology of homocystinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
9. HARKER L.A., SLICHTER S.J., SCOTT C.R., ROSS R.: Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537-43.
10. HARRIS E.N., ASHERSON R.A., HUGHES G.R.: Antiphospholipid antibodies-autoantibodies with a difference. *Ann Rev Med* 1988; 39: 267-71.
11. CHARTASH E.K., PAGET S.A., LOCKSHIN M.D.: Lupus anticoagulant associated with aortic and mitral valve insufficiency. *Arthritis Rheum* 1986; 29: S95 (Abstr.).
12. VERSTRAETE M., VERMYLEN J.: *Thrombosis* 1st. edition. Pergamon Press, London 1984.

Pedido de Separatas:
Carlos Catarino
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta
1100 Lisboa