

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE SNEDDON POR ANTICORPOSANTIFOSFOLIPIDES.

SNEDDON'S SYNDROME BY ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: CASE REPORT.

Andreia Akina **AKAMINE**¹, Laura Ingrid Volkweis **LANGER**², Luiza Marcelli **CIPRIANI**³.

Rev. Méd. Paraná/1572

Akamine AA, Langer LIV, Cipriani LM. Relato de Caso: Síndrome de Sneddon por Anticorposantifosfolipides. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):79-83.

RESUMO - Introdução: A Síndrome de Sneddon, descrita em 1965, caracteriza-se pela associação de eventos isquêmicos cerebrovasculares com livedo reticular. É rara e tem predomínio em mulheres jovens. Seus sintomas variam de ataques isquêmicos transitórios a acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, causado pela obliteração de artérias de pequeno a médio porte, levando a alterações patológicas como a inflamação endotelial, posterior proliferação subintimal e então fibrose. A evolução é lenta e progressiva, podendo levar ao óbito ou incapacidade. Objetivos: descrever o caso de uma paciente com Síndrome de Sneddon que acompanha no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie e revisar a literatura atual. Descrição do Caso: mulher, 37 anos conta história de quatro episódios de AVE isquêmico e um de AVE hemorrágico, tendo o primeiro sido aos 22 anos e resultando em afasia, convulsões e hemiparesia a D. Na investigação detectou-se hipertensão arterial, livedo reticularis, nódulos subcutâneos e anticardiolipinas positivas em altos títulos (acima de 100 U/mL), além de plaquetopenia ($n=70.000/mm^3$). Uma ecocardiografia mostrou insuficiência mitral com vegetações em válvulas. A paciente tinha, também, alteração da função renal e uma biópsia mostrou lesão intersticial não imune. Com diagnóstico de síndrome de Sneddon secundária à síndrome do anticorpo antifosfolípide, (SAF) a paciente foi anticoagulada com cumarínicos e sua hipertensão foi controlada com losartana. A investigação para lúpus eritematoso sistêmico subjacente foi negativa. Conclusão: SAF é uma das causas da Síndrome de Sneddon e deve ser lembrada toda vez que uma paciente jovem se apresentar com AVEs isquêmicos.

DESCRITORES - Síndrome de Sneddon, Dermatopatias Vasculares, Doenças Arteriais Intracranianas.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sneddon (SS) caracteriza-se pela associação de eventos isquêmicos cerebrovasculares com livedo reticular. Foi descrita por Sneddon, em 1965, ao relatar 6 casos com estas características e, desde então, outras manifestações foram associadas à este quadro como hipertensão arterial sistêmica, valvulopatias cardíacas, ou comprometimento de outros órgãos como rins, olhos e nervos periféricos.^{1,2} Esta é uma síndrome rara, de etiologia desconhecida e com predomínio em mulheres jovens, apesar da faixa etária média do diagnóstico ser a quinta década de vida, segundo Leal et al.² (2001).

Seus sintomas variam de ataques isquêmicos transitórios a acidentes vasculares cerebrais isquêmi-

cos, causado pela obliteração de artérias de pequeno a médio porte, levando a alterações patológicas como a inflamação endotelial e posterior proliferação subintimal e então fibrose.³ Segundo Dutra et al.⁴ (2012) “aproximadamente 80% dos pacientes com Síndrome de Sneddon apresentam um marcador de síndrome do anticorpo antifosfolípide.”

A evolução é lenta e progressiva, podendo levar ao óbito ou incapacidade. Além disso, não há tratamento eficaz e sua etiopatogenia é controversa.^{3,2}

O objetivo deste texto é discutir as características da Síndrome de Sneddon em meio científico, em função das particularidades dessa patologia e revisar a literatura corrente sobre esta entidade.

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina do PR (FEMPAR).

1 - Aluna do 8º período da FEMPAR.

2 - Aluna do 9º período da FEMPAR.

3 - Aluna do 10º período da FEMPAR.

RELATO DO CASO

VCM, 37 anos, feminina, comparece à consulta para controle de sua anticoagulação. Ela contava a história de ter tido um AVE aos 22 anos o qual resultou em hemiparesia à direita e afasia. Na época tinha diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, de ter tido uma paralisia de Bell, e de sofrer hematomas espontâneos. Uma tomografia mostrou lesões isquêmicas em região fronto-têmporo-parietal à esquerda. Nesta ocasião detectou-se que a paciente tinha, também, livedo reticularis, anticardiolipinas positivas em altos títulos (anticardiolipina IgG ou aCl reagente acima de 100 µg/mL), plaquetopenia (70.000/mm³) e uma ecocardiografia mostrando insuficiência mitral moderada e vegetações no folheto posterior da válvula mitral fechando o diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide. Foi anticoagulada com dicumarínicos e sua hipertensão foi controlada com losartana. Naquela ocasião a investigação para a presença de lúpus eritematoso sistêmico subjacente foi negativa.

Após este evento ficou em acompanhamento no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) sem maiores intercorrências exceto pelo aparecimento de um cisto hemorrágico no ovário que foi removido cirurgicamente e aparecimento de depressão e esofagite, manejados de maneira conservadora.

Há 7 anos observou-se aparecimento de proteinúria e piora da função renal. Biópsia renal, 2015, demonstra padrão não imune – doença intersticial. Adicionou-se azatioprina ao regime terapêutico. Nova investigação para lúpus subjacente resultou negativa.

Há 2 anos sofreu o quarto episódio de AVC isquêmico após o qual a paciente passou a sofrer de convulsões.

Há 1 ano observou-se que as lesões do livedo reticularis se acentuaram e que apareceram nódulos subcutâneos. Uma biópsia demonstrou paniculite lobular sem sinais de vasculite e acrescentou-se o uso de ciclosporina ao tratamento.

Em dezembro de 2019 sofreu uma hemorragia subdural à direita. Nesta ocasião a anticoagulação foi suspensa temporariamente até que houvesse a reabsorção da mesma, sendo reinstituída após isso. A paciente comparece agora para controle do TAP.

FIGURA 1. TC DE CRÂNIO 21/12/2019.



LAUDO: FOCOS HEMORRÁGICOS CORTICOSSÚBCORTICAL FRONTOTEMPOROPARIETAL À DIREITA, QUE DETERMINAM MÍNIMO EFEITO COMPRESSIVO REGIONAL E APAGAMENTO DE SULCOS E FISSURAS ADJACENTES. ÁREA DE ENCEFALOMALÁCIA FRONTOTEMPORO-PARIETAL À ESQUERDA.

No início de 2020 observou-se elevação de provas de atividade inflamatória, aumento do VHS: 170 e queda do complemento. Foi adicionado no esquema terapêutico prednisona, cálcio e vitamina D.

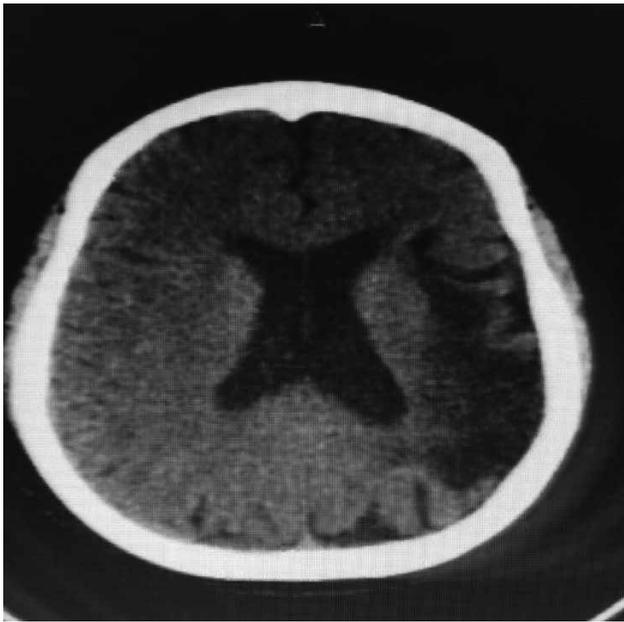
De antecedentes ginecológicos conta ter tido uma gestação sem intercorrências e negava abortos. Histerectomizada. Foi fumante de 2 maços/ano tendo suspenso este hábito por ocasião do primeiro AVC.

Ao exame físico a paciente estava em bom estado geral, lúcida, orientada em tempo e espaço, eupneica, afebril, hidratada. Aparelhos cardiovascular e respiratório sem particularidades, abdomen plano, ruídos hidroaéreos presentes, sem visceromegalias e indolor à palpação. No exame físico sem sinais de artrite ou artralgias. Pode-se observar livedo reticular em membros superiores e inferiores.

FIGURA 2. LIVEDO RETICULARIS EM MEMBROS INFERIORES



FIGURA 3. TC DE CRÂNIO 13/01/2020:



LAUDO: SINAIS DE PERDA VOLUMÉTRICA CEREBRAL. FOCOS DE HIPO ATENUAÇÃO NA SUBSTÂNCIA BRANCA PERIVENTRICULAR. EXTENSA INJURIA ISQUÊMICA ANTIGA NO TRAJETO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA ESQUERDA.

Atualmente encontra-se em uso de ciclosporina 50 mg, azatioprina 50mg, hidroxicloroquina 400mg/dia, prednisona 60 mg/dia (pela neurologia) + cálcio/vit.d 1cp/dia, aas 100mg 1x/dia, pantoprazol 40mg/dia, carbamazepina 200mg/dia, fenitoína 100mg/dia, levotiroxina 88mcg, marevan 5mg/dia, hidroclorotiazida 25mg/dia, sinvastatina 40mg/dia, losartana 100mg/dia e atenolol 25mg/dia.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

A SS tem como suas principais manifestações a presença de livedo racemoso/reticular (LR) e lesões vasculares cerebrais.^{2,5,6}

O LR se caracteriza como uma lesão persistente, cianótica, irregular, de aspecto arborescente e não sofre influência significativa com a temperatura (pode melhorar um pouco com o calor e piorar com o frio). Essa manifestação costuma iniciar pelo tronco do indivíduo, acometendo a região de glúteos e inferior do dorso, evoluindo para as extremidades, principalmente em coxa e face dorsal dos braços. Em casos mais extensos, pode ter acometimento de tronco superior e extremidades distais. Sua aparição precede o quadro neurológico, podendo preceder por anos, e piora na fase aguda deste quadro, assim como tem piora durante a gravidez.^{7,5}

Já o quadro neurológico é descrito por acidentes vasculares encefálicos, que consiste em manifestações como hemiplegia, afasia, hemianopsia e hemianestesia. Outras manifestações podem ocorrer como quadros enxaquecosos, episódio de isquemia cerebral transitó-

ria, parestesias, convulsões, vertigem, sintomas visuais (escotomas cintilantes, visão dupla, amaurose transitória) e transtornos de humor (labilidade emocional e depressão).^{8,5}

As lesões vasculares podem acometer outros órgãos internos como rins, coração, olhos e nervos periféricos. As manifestações renais se apresentam com o aumento da ureia e creatinina, a diminuição da depuração de creatinina, proteinúria e alterações histopatológicas. As manifestações cardiológicas são, em sua maioria, alterações valvares com espessamento e formação de trombos em válvulas. A SS ainda pode estar associada com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aparece em 60 a 80% dos casos e com isso, alguns autores concluem que essa manifestação faça parte da síndrome.^{2,5}

A SS pode ou não apresentar manifestações primárias da Síndrome Anticorpo Antifosfolípido (SAF). Cerca de 80% dos pacientes com SS apresentam positividade para algum anticorpo anti-fosfolípido (aPFs) e 41% apresenta positividade apenas para anticardiolipinas.^{4,5}

Os aPFs ativam as células endoteliais, monócitos e plaquetas, assim como aumentam a produção de fator tecidual e tromboxano A2. Com isso, apresenta manifestações como quadros enxaquecosos, HAS, demência vascular, envolvimento valvar e renal. Assim como manifestações dermatológicas como acrocianose, fenômeno de Raynaud e, menos comumente, necrose cutânea circunscrita.^{4,5} Tais manifestações são tão semelhantes que alguns autores acreditam que SS seja a mesma entidade que a SAF. Corroborando com o argumento desses autores, está o fato de alguns pacientes com SS e sem aPF terem históricos de abortamentos.^{9,10,11} Apesar de toda essa semelhança, o curso das duas doenças se diferem. Enquanto da SAF possui um curso benigno, a SS, como dito anteriormente, possui um curso progressivo e lento que leva a incapacidade ou até ao óbito.^{4,5}

Não há um marcador biológico para a SS. Valores laboratoriais são geralmente normais, assim como o sistema de coagulação e fibrinólise, incluindo proteína C e S e antitrombina III.⁷ No entanto há alterações como elevação de VHS e queda de C3 e C4 do sistema complemento em pacientes com quadro neurológico agudo.² No estudo de Zelger et al.³ (1993) foram vistas alterações plaquetárias e na atividade de fatores endoteliais além do aumento dos níveis de colesterol que se relaciona ao acometimento cutâneo e de outros órgãos, apesar de não ter associação com a evolução da doença.^{3,2} O fator reumatoide é negativo e ocasionalmente, segundo Leal et al.²(2001) pode-se encontrar anticorpos antinucleares em níveis baixos, de crioglobulinas, anticorpos antibeta-2-glicoproteína, além do anticorpo antifosfolípido já citado neste estudo.

A etiopatogenia é ainda bastante discutida na literatura científica. Alguns autores consideram que se trata de uma afecção não inflamatória, visto que não há evidências de vasculites. Sendo assim, eles classificam-na como arteriopatia oclusiva sistêmica pela prolifera-

ção e migração de células musculares lisas da camada média no espaço subendotelial. Em contrapartida, outros estudos sugerem que uma ativação anômala das moléculas de adesão na superfície de linfócitos e células endoteliais de artérias de pequeno e médio calibre possam levar a um dano primário com consequente proliferação subendotelial. Ambos os casos evoluindo com oclusão, fibrose e atrofia dos vasos.²

Não existem ensaios publicados que tenham demonstrado tratamento efetivo para a síndrome, devido sua natureza intermitente.² No entanto, sabe-se que o uso de corticoides orais pode piorar o quadro e não se mostra capaz de prevenir eventos cerebrovasculares.¹² Alguns estudos apresentaram bom prognóstico com o uso de AAS associado ao dipiridamol como opção terapêutica e nifedipina para a melhora do livedo e da acrocianose. Todavia, no momento, a varfarina é o anticoagulante mais adequado e disponível para utilizar. Além disso, deve-se ter em consideração os riscos de hemorragia cerebral que o uso de anticoagulantes orais trazem e que os fatores de risco devem ser, sempre que possível, evitados ou tratados.¹³

No caso relatado, a paciente é de sexo feminino corroborando com o que diz a maioria dos autores. O livedo reticular precede a lesão neurológica em 55% dos casos, segundo Ruml et al.¹⁴ (1985), mas também

pode ocorrer após ou juntamente ao evento cerebral como é o caso da paciente relatada na qual o livedo reticular apareceu concomitante ao AVE isquêmico. Ademais, segundo Zelger et al.³ (1993), o livedo aparece inicialmente no tronco, então se estende para as extremidades e em casos mais extensos acomete extremidades distais como pés e mãos. No caso aqui relatado as lesões cutâneas se apresentam nos membros inferiores e superiores, inclusive nas mãos.^{14,6,3}

Sneddon também enumerou outras manifestações nesta síndrome, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), valvulopatia cardíaca e comprometimento de órgãos como os rins que foram observadas nesta paciente.³

Os diagnósticos diferenciais a serem considerados para a paciente descrita devem incluir lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, síndrome do anticorpo antifosfolídeo, doença por crioaglutinina ou paraproteinemia, poliarterite nodosa, vasculite livedóide, aterosclerose e embolia por cristais de colesterol.³

CONCLUSÃO

SAF é uma das causas da Síndrome de Sneddon e deve ser lembrada toda vez que uma paciente jovem se apresentar com AVEs isquêmicos.

Akamine AA, Langer LIV, Cipriani LM. Sneddon's Syndrome by Antiphospholipid Antibodies: Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):79-83.

ABSTRACT - Background: Sneddon's syndrome, described in 1965, is characterized by the association of cerebrovascular ischemic events with livedo reticularis. It is rare and predominates in young women. Its symptoms range from transient ischemic attacks to ischemic strokes, caused by the obliteration of small to medium-sized arteries, leading to pathological changes such as endothelial inflammation, subsequent subintimal proliferation and then fibrosis. The evolution is slow and progressive, leading to death or disability. Aim: Describe the case of a patient with Sneddon Syndrome who is being followed up at Hospital Universitário Evangélico Mackenzie and review the current literature. Case description: A 37-year-old woman tells the story of four episodes of ischemic stroke and one of hemorrhagic stroke, the first being at 22 years of age and resulting in aphasia, seizures and hemiparesis to D. In the investigation, arterial hypertension, livedo reticularis, subcutaneous nodules and positive anticardiolipins in high titers (above 100 U / mL), in addition to thrombocytopenia (n = 70,000 / mm³). An echocardiography showed mitral insufficiency with valve vegetations. The patient also had impaired renal function and a biopsy showed a non-immune interstitial lesion. With a diagnosis of Sneddon's syndrome secondary to the antiphospholipid antibody syndrome (APS), the patient was anticoagulated with cumadimicos and her hypertension was controlled with losartan. The investigation for underlying systemic lupus erythematosus was negative. Conclusion: APS is one of the causes of Sneddon Syndrome and must be remembered whenever a young patient presents with ischemic strokes.

KEYWORDS - Sneddon's Syndrome, Vascular Diseases, Intracranial Arterial Diseases.

REFERÊNCIAS

1. Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Jul;78(4):209-19.
 2. Leal R, Buffon LP, Sarpieri A, Martins SR, Pires MC, Reis VMS. Síndrome de Sneddon: relato de um caso e revisão de literatura. *An Bras Dermatol*. 2001 jan; 76(3)
 3. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol*. 1993 Apr;129(4):437-47.
 4. Dutra LA, Braga-Neto P, Pedroso JL, Barsottini OG. Síndrome de Sneddon: relato de caso e revisão sobre a relação com a síndrome do anticorpo antifosfolípido. *Einstein* 2012 Jun; 10(2): 230-232.
-

5. Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and Livedo Reticularis. *Br J Dermatol.* 1965 mar; 77(4):180-185.
 6. Zaccariotti VA, Martins LF, Da Costa V, Da Silva N, Las Casas AA, De Melo-Souza SE. Síndrome de Sneddon. Relato de três casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 1995 Mar; 53(1): 82-87.
 7. Grattan CE, Burton JL, Boon AP. Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebral thrombosis) with livedo vasculitis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol.* 1989 Mar;120(3):441-7.
 8. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. The Sneddon syndrome. *Arch Neurol.* 2008 Jun;65(6):834-5.
 9. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuro-radiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol Sci.* 2000 Jun;21(3):157-64.
 10. Kalashnikova LA, Korczyn AD, Shavit S, Rebroya O, Reshetnyak T, Chapman J. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurol.* 1999 Jul; 53(1):223
 11. Sanna, G e D'CRUZ, D e CUADRADO, MJ. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2006 Aug; 32(3):465-90.
 12. Vallés L, González M, Polo I, Rivera R, Vanaclocha F. Síndrome de Sneddon. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010;38(1):37-40.
 13. Deffer TA, Berger TG, Gelinas-Sorell D. Sneddon's syndrome. A case report. *J Am Acad Dermatol.* 1987 May;16(2):1084-1087.
 14. Rumpf E, Neuhofer J, Pallua A, Willeit J, Vogl G, Stampfel G, et al. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon's syndrome) - a progressive cerebrovascular disorder? *J Neurol.* 1985; 231:324-330.
-