



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Trombocitopenia Imune Associada a Anticorpos Antifosfolípidos

Estudo baseado num caso clínico

Manuel Quaresma Jorge Silvério António

Abril de 2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Trombocitopenia Imune Associada a Anticorpos Antifosfolípidos

Estudo baseado num caso clínico

Manuel Quaresma Jorge Silvério António

Orientado por:

Dr. Válter R Fonseca

Abril de 2017

RESUMO

Introdução: A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI) é caracterizada por trombocitopenia isolada mediada por anticorpos antiplaquetários. Apesar do seu tratamento estar bem demonstrado existe um subgrupo de doentes com PTI refratária para a qual as alternativas terapêuticas são controversas. A Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) é uma doença autoimune definida por eventos trombóticos na presença de anticorpos antifosfolípidos (AAFL). No entanto, outras manifestações são frequentemente observadas, nomeadamente a trombocitopenia. Os AAFL não são exclusivos da SAAF, sendo encontrados em pessoas saudáveis e numa variedade de doenças, nomeadamente na PTI. Assim, a associação entre PTI e AAFL pode representar um subgrupo de doentes com características clínicas distintas.

Caso Clínico: Homem de 42 anos, com antecedentes de alcoolismo crónico é internado por Pneumonia Viral e Trombocitopenia com Discrasia Mucocutânea. A investigação clínica permitiu estabelecer o diagnóstico de PTI com AAFL positivos, muito sugestivo da SAAF, apesar da ausência de eventos trombóticos. Durante o seguimento, a PTI manteve-se refratária a diferentes estratégias terapêuticas, com agravamentos laboratoriais e clínicos, tendo o doente desenvolvido mielotoxicidade e complicações infecciosas devido à imunossupressão.

Conclusão: O caso clínico evidencia particularidades clínicas no grupo de doentes com PTI e AAFL positivos. Neste trabalho propõe-se que os doentes com PTI e AAFL constituem um subgrupo específico, distinto da PTI clássica e da SAAF trombótica. Assim, propõe-se um algoritmo para este subgrupo de doentes com PTI Grave e Refratária Associada a AAFL.

Palavras-chave: Anticorpos Antifosfolípidos; Púrpura Trombocitopénica Imune; Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos Hematológico.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Introduction: Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is characterized by isolated thrombocytopenia mediated by antiplatelet antibodies. Although its treatment is well established there is a subgroup of patients with refractory ITP for which the best therapeutic approach remains undefined. The Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease defined by thrombotic events in the presence of antiphospholipid antibodies (APL). However, APS may present with other manifestations, namely thrombocytopenia. APL are not found exclusive in APS, as they are also found in healthy individuals and in many diseases, such as ITP. Therefore, ITP with APL may identify a subgroup of patients with a distinct clinical course.

Case Report: 42-year-old man with chronic alcoholism was admitted due to a Viral Pneumonia and Thrombocytopenia with muco-cutaneous bleeding. The clinical investigation established ITP with APL-positive, highly suggestive of APS, despite the absence of thrombotic events. During follow-up, ITP evolve to a refractory course with multiple clinical and laboratory flares. The patient developed myelotoxicity and infectious complications due to immunosuppression.

Conclusion: This case highlights clinical features of ITP with APL-positive. This work suggests that patients with ITP and APL-positive constitute a specific subgroup, distinct from classical ITP and thrombotic APS. Thus, an algorithm for refractory ITP with APL is proposed.

Keywords: Antiphospholipid antibodies; Hematologic Antiphospholipid Syndrome; Immune Thrombocytopenic Purpura.

This work points out the author's opinion.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	5
Púrpura Trombocitopénica Imune	5
Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos	6
Anticorpos Antifosfolípidos	8
CASO CLÍNICO	9
DISCUSSÃO	16
Púrpura Trombocitopénica Imune e Anticorpos Antifosfolípidos.....	16
Trombocitopenia na Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos.....	18
SAAF Hematológica: Necessidade de Revisão dos Critérios de Sydney.....	19
Abordagem Terapêutica na PTI Refratária e AAFL.....	20
CONCLUSÃO.....	24
AGRADECIMENTOS	25
BIBLIOGRAFIA	26
ABREVIATURAS	31
FIGURAS SUPLEMENTARES	32

INTRODUÇÃO

Púrpura Trombocitopénica Imune

A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI), classicamente designada por Púrpura Trombocitopénica Idiopática, é uma doença autoimune caracterizada por trombocitopenia isolada (plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$), associada a risco de hemorragia mucocutânea. A PTI pode ocorrer isoladamente (PTI Primária, cerca de 80% dos casos) ou no contexto de outras doenças, como doenças autoimunes, infeções, fármacos e neoplasias (PTI Secundária, em 20% dos casos) (1-3).

A PTI resulta de uma desregulação imunológica com produção de anticorpos antiplaquetários contra antígenos de superfície das plaquetas e dos megacariócitos, com consequente fagocitose e destruição das plaquetas no sistema reticulo-endotelial. A perda de tolerância imunológica, com alteração das respostas de células T reguladoras, parece ser o mecanismo central. No entanto, os eventos precipitantes variam nas diferentes formas de PTI e muitos permanecem desconhecidos (4). Cerca de 80% dos anticorpos são contra a GPIIb/IIIa e os restantes contra outras glicoproteínas – complexo GPIb/IX, GPIV e GPIa/IIa (5). Contudo, importa realçar que os anticorpos antiplaquetários não são documentados em todos os doentes com PTI, existindo outros mecanismos imunes que contribuem para a trombocitopenia na doença (1; 3; 4).

A PTI afeta crianças e adultos, com uma incidência anual de 2 casos por 100.000 adultos (4). A incidência em adultos é ligeiramente superior em mulheres em idade fértil, sendo igual nos dois sexos a partir dos 60 anos, ainda que rara a partir desta idade (4; 6).

As manifestações clínicas são heterogéneas, podendo variar de PTI assintomática até PTI com hemorragia. A gravidade da hemorragia, que define a gravidade da PTI, é também variável, desde quadros moderados (mais frequentes) a graves (mais raros) (6).

A PTI é um diagnóstico de exclusão (4). Atualmente a pesquisa de anticorpos antiplaquetários não é útil no diagnóstico, dada a variabilidade interlaboratorial e sua baixa sensibilidade (2; 4).

A terapêutica da PTI é, ainda hoje, controversa. O principal objetivo da terapêutica da PTI é diminuir o risco hemorrágico (e não normalizar a contagem plaquetária), estando

indicada para situações de trombocitopenia inferior a 30.000 plaquetas/mm³ ou hemorragia significativa (4). A primeira linha terapêutica inclui corticoterapia, imunoglobulina endovenosa (IVIg) e imunoglobulina anti-D (Ig anti-D). Contrariamente, em doentes com PTI persistente e recidivante, a abordagem terapêutica não reúne consenso, podendo incluir esplenectomia e/ou terapêutica com Rituximab ou agonistas da trombopoietina (TPO) (1). Outras alternativas terapêuticas têm sido tentadas para os casos refratários, com resultados promissores, mas variáveis (6; 7).

O prognóstico é variável, dependendo da idade, fatores de risco hemorrágico concomitantes e da etiologia da PTI (na PTI secundária). Habitualmente, as formas secundárias têm melhor prognóstico, enquanto que a PTI primária evolui para a cronicidade com recidivas frequentes (1; 2). A mortalidade a longo prazo é igual à população em geral, exceto na doença grave e refratária onde é ligeiramente superior (8).

Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos

A Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) é uma doença autoimune caracterizada por fenómenos trombóticos (arteriais e venosos) recorrentes e morbidade obstétrica na presença de anticorpos antifosfolípidos (AAFL) (9). A SAAF é mais frequente no sexo feminino (4-5:1), com um pico de incidência entre 30 e os 40 anos, com apenas 10% dos casos a serem diagnosticados após os 50 anos (9). A SAAF é considerada primária se não estiver associada a outra doença, ou secundária se coexistir outra doença autoimune, sendo a associação mais frequente com o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (9-12). A fisiopatologia da SAAF inicia-se por perda de tolerância imunológica, envolvendo alterações nos recetores TLR (10). O mecanismo da trombose pode ser explicado por um modelo “*two hit*”. O evento inicial é desconhecido na maioria dos casos, no entanto, a lesão endotelial por espécies reativas de oxigénio parece criar condições para os anticorpos exercerem a sua patogenicidade, principalmente os anticorpos anti-beta 2 glicoproteína-1 (anti-β2-GP1) (13). Estas imunoglobulinas participam em dois processos que contribuem para um estado pro-trombótico: a ativação celular (a nível do endotélio, monócitos e plaquetas) com alteração na expressão e secreção de várias moléculas; e a inibição de mecanismos

anticoagulantes e fibrinolíticos (13). No endotélio verifica-se a aquisição de um fenótipo pro-adesivo – aumento da expressão de moléculas de adesão (E-selectina, VCAM e ICAM) –, pró-trombótico – aumento da secreção de fator tecidual e diminuição das prostaciclina e óxido nítrico – e pró-inflamatório. Nos monócitos ocorre aumento da síntese de fator tecidual e fator de necrose tumoral. Por fim, a ativação plaquetária resulta num aumento da síntese de tromboxano A₂ (10; 11). Paralelamente, os AAFL interferem com as vias das proteínas C e S, da Anexina V e da Antitrombina III, inibindo os mecanismos anticoagulantes e favorecendo eventos trombóticos (10; 11; 13).

As manifestações clínicas mais frequentes são a trombose venosa profunda e o acidente vascular cerebral (9; 11). Contudo, outras manifestações são igualmente comuns, nomeadamente a trombocitopenia, a anemia hemolítica, a endocardite marântica e o *livedo reticularis* (11; 14). A trombocitopenia está presente em cerca de 30% dos casos, sendo normalmente moderada (plaquetas entre 100.000 e 150.000/mm³) e sem hemorragia associada. No entanto, pode dominar o quadro clínico, sendo grave e refratária em 5-10% dos casos (11; 14).

O diagnóstico da SAAF é baseado nos critérios de Sapporo propostos em 1999 e revistos em Sydney no ano de 2006 (**Figura 1**).

<p>Critérios Clínicos:</p> <p>a) Trombose Vascular definida por um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos confirmados por exame de imagem ou histológico afetando qualquer tecido ou órgão. Trombose venosa superficial não cumpre o critério.</p> <p>b) Morbilidade Obstétrica definida por um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Uma ou mais mortes não explicadas de fetos morfologicamente normais com 10 semanas ou mais semanas de gestação;• Um ou mais partos prematuros de recém-nascidos morfologicamente normais com 34 ou menos semanas de gestação devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentária;• Três ou mais abortos consecutivos, espontâneos, com menos de 10 semanas de gestação e não explicados por anomalias cromossômicas maternas/paternas ou alterações hormonais ou anatómicas maternas. <p>Critérios Laboratoriais:</p> <p>a) Anticoagulante lúpico presente no plasma, presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas.</p> <p>b) Anticorpos anticardiolipina (IgG ou IgM) em níveis moderadamente elevados ou muito elevados (> 40 GPL ou MPL, ou > percentil 99), presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA.</p> <p>c) Anticorpo anti-β₂-glicoproteína 1 (IgG ou IgM) no soro ou plasma (em níveis > percentil 99), presentes em 2 ou mais ocasiões separadas pelo menos por 12 semanas, medidos pelo método ELISA.</p> <p>O diagnóstico é estabelecido se estiverem presentes pelo menos um critério clínico e um laboratorial.</p>

Figura 1. Critérios de Sydney para a Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (adaptado de Miyakis S, *et al* (15)).

A terapêutica da SAAF inclui anticoagulação associada a terapêutica imunomoduladora, nos casos de SAAF secundária (de acordo com as recomendações para a doença autoimune associada). A trombocitopenia, normalmente, não necessita de terapêutica, no entanto, quando indicado o tratamento é semelhante ao da PTI (9; 14).

O prognóstico dos doentes com SAAF é bom, com baixa recorrência dos eventos trombóticos, apresentando uma mortalidade global de 5,3% (9).

Anticorpos Antifosfolípidos

Os AAFL são um grupo heterogéneo de imunoglobulinas que reagem contra fosfolípidos aniónicos das membranas celulares ou contra proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidos (16; 17). Os AAFL estão presentes em 1 a 5% da população e numa variedade de patologias autoimunes, sem que traduzam a existência da SAAF (9; 17).

Os alvos mais frequentes destas imunoglobulinas são o fosfolípido cardiolipina (CL), e as proteínas beta 2 glicoproteína-1 e protrombina (16). Do ponto de vista laboratorial, os AAFL podem ser divididos em dois grupos: o anticoagulante lúpico (ACL), determinado por um teste funcional de coagulação; e os restantes anticorpos (anti-cardiolipina - anti-CL – e anti- β 2-GP1) medidos por ELISA ou Quimioluminescência (17). O ACL tem significado prognóstico, estando associado a maior risco trombótico e a morbilidade obstétrica (9; 17). Também se verifica um pior prognóstico com o número cumulativo de anticorpos positivos.

A trombocitopenia é uma manifestação clínica da SAAF, mas atualmente verifica-se que 80-85% dos doentes com PTI e AAFL não apresentam fenómenos trombóticos definidores da SAAF (18; 19). Este subgrupo de doentes constitui um desafio clínico pouco estudado e, conseqüentemente, de difícil decisão terapêutica.

CASO CLÍNICO

M.B.A., 42 anos, sexo masculino, caucasiano, operário da construção civil. Natural e residente em Tomar. Casado com dois filhos.

Internado por trombocitopenia e epistaxis.

Antecedentes Pessoais

Trombocitopenia conhecida desde há dois anos sem caracterização etiológica. Ex-fumador (20 unidades maço ano), abstinente no último mês antes do internamento. Hábitos alcoólicos, tendo sido submetido a tratamento para a Dependência Alcoólica, sem consumos desde há 20 anos.

Sem **história familiar** relevante.

Sem medicação habitual ou alergias medicamentosas.

História da Doença Atual

Dois dias antes do primeiro internamento o doente refere o aparecimento de cefaleia periorbitária bilateralmente, do tipo pressão, sem irradiação, fatores de alívio ou agravamento, acompanhada de alguns episódios de vômitos de conteúdo aquoso. Pela persistência da sintomatologia recorreu ao Serviço de Urgência. Após avaliação clínica foi estabelecido o diagnóstico de Pneumonia e de Trombocitopenia (contagem plaquetária de $4.000/\text{mm}^3$). Durante o internamento iniciou, empiricamente, Amoxicilina/Clavulanato 1000/200mg EV e Azitromicina 500mg EV, bem como Prednisolona (PDN) 1mg/kg/dia e IVIg 2 g/kg/dia. Após a terapêutica imunossupressora verificou-se subida da contagem plaquetária para $79.000/\text{mm}^3$. Após 5 dias, teve alta hospitalar medicado com PDN 80mg/dia e com indicação para completar a antibioterapia em ambulatório.

Duas semanas depois, e, após resolução das queixas, o doente inicia epistaxis de difícil controlo, pelo que recorre novamente ao Serviço de Urgência, tendo ficado internado por trombocitopenia grave (2.000 plaquetas/ mm^3). Na **revisão de sistemas**, o doente

negava *rash* cutâneo, fotossensibilidade, alopecia, lesões aftosas orais ou genitais, artralgia ou artrite, fenómeno de *Raynaud*, xerostomia ou xerofthalmia, anorexia, febre ou perda ponderal, outras perdas hemáticas, bem como queixas de outros órgãos e sistemas. O doente negava ainda contactos epidemiológicos de risco.

Exame Objetivo

Doente com bom estado geral, vígil, orientado e colaborante. Apirético. Hemodinamicamente estável, com tensão arterial de 128/83 mmHg. Frequência cardíaca: 82 bpm, com pulso radial regular, simétrico e amplo. Eupneico em repouso, frequência respiratória 16 cpm e saturação periférica de O₂ de 99% em ar ambiente. Mucosas descoradas e hidratadas. Anictérico e acianótico. Sem adenomegalias periféricas palpáveis. Auscultação cardíaca: S1 e S2 presentes, rítmicos e normofonéticos, sem sopros ou extrassons. Auscultação pulmonar: murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios. Abdómen plano, ruídos hidro-aéreos presentes, sem sopros; ponta de baço palpável, sem outras massas ou organomegalias, sem reação peritoneal. Membros, pele e faneras sem alterações. Sem alterações do aparelho osteoarticular. Exame neurológico sem alterações.

Foi iniciada terapêutica com Metilprednisolona 1g EV durante três dias e IVIg 400mg/Kg/dia durante cinco dias, seguido de PDN 1mg/kg/dia. Paralelamente foi iniciada investigação etiológica para a trombocitopenia.

Avaliação Complementar de Diagnóstico

Na avaliação analítica destacava-se: Hb 11.8gr/dL, VGM 82.6fl, RDW 16.7%CV; Leucócitos 12.330/mm³, Neutrófilos 10.100/mm³; PCR 0.6mg/dL, VS 27mm/1^h; Plaquetas 2.000/mm³, TP 11.6/11.6, aPTT 30.1/29 (53.3/29 antes da corticoterapia); Glicemia 92mg/dL; Ureia 48mg/dL, Creatinina 0.9mg/dL, Na⁺ 136mmol/L, K⁺ 4.4mmol/L, Ca²⁺ 9.5, Ácido Úrico 5.2mg/dL; AST 23U/L, ALT 37U/L, GGT 28U/L, FA 52U/L, BbT 1.18mg/dL, LDH 336U/L; Electroforese de proteínas sem alterações; CK 16U/L; Ferro 26.8mcg/dL, Ferritina 164.2mcg/mL, CTF 284mcg/dL, Sat.

Transferrina 6%, Vit B12 294pg/mL, Folatos 9.4ng/mL. Teste de Coombs direto e indireto negativos.

No estudo imunológico verificou-se ANA 1/160 (imunofluorescência com padrão homogêneo), anti-dsDNA 536UI/ml, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti-Scl 70, e anti-CCP negativos. C3 85mg/dL (90-180) e C4 6mg/dL (10-40). Anticorpos antiplaquetários positivos, anticoagulante lúpico positivo, anti-cardiolipina IgM 75U/mL, IgG 124U/mL, anti-β2-GP1 IgM 166U/mL, IgG 151U/mL. ANCA's negativos. Fator reumatóide negativo.

O esfregaço de sangue periférico mostrou trombocitopenia sem agregados ou alterações morfológicas. O Mielograma não revelou alterações.

As serologias infecciosas mostraram: VIH negativo, serologias da hepatite B negativas, Anti-VHC negativo, Anti-HTLV1/2 negativo, VDRL não reactivo, Herpes vírus 1 e 2 IgG positivas, Echo vírus IgM e IgG positivas, M. pneumoniae IgM e IgG negativas, Epstein Barr EDNA negativo, Parvovirus IgM e IgG negativos e Adenovirus IgA e IgG negativos. O teste respiratório para o *H. pylori* foi negativo.

A TC-Corpo demonstrou “Atelectasias residuais no lobo pulmonar inferior esquerdo, fígado com dimensões normais, mas proeminência do lobo esquerdo e do lobo caudado, com contornos ligeiramente bosselados. Repermeabilização da veia umbilical. Baço de dimensões aumentadas (diâmetro 165mm), contornos regulares e opacificação homogênea”.

A TC-CE revelou “Ligeira acentuação da hipodensidade da substância branca cerebral de predomínio subcortical, traduzindo áreas de desmielinização, inespecíficas”. Para esclarecer os achados da TC-CE, realizou uma RMN-CE que mostrou “múltiplas áreas infracentimétricas de hipersinal nas sequências de T2-FLAIR intersectando a substância branca cerebral de predomínio subcortical frontoparietal hemisférica com envolvimento da interface caloso-septal paramediana esquerda que traduzem áreas de desmielinização inespecíficas” (**Figura 2**).

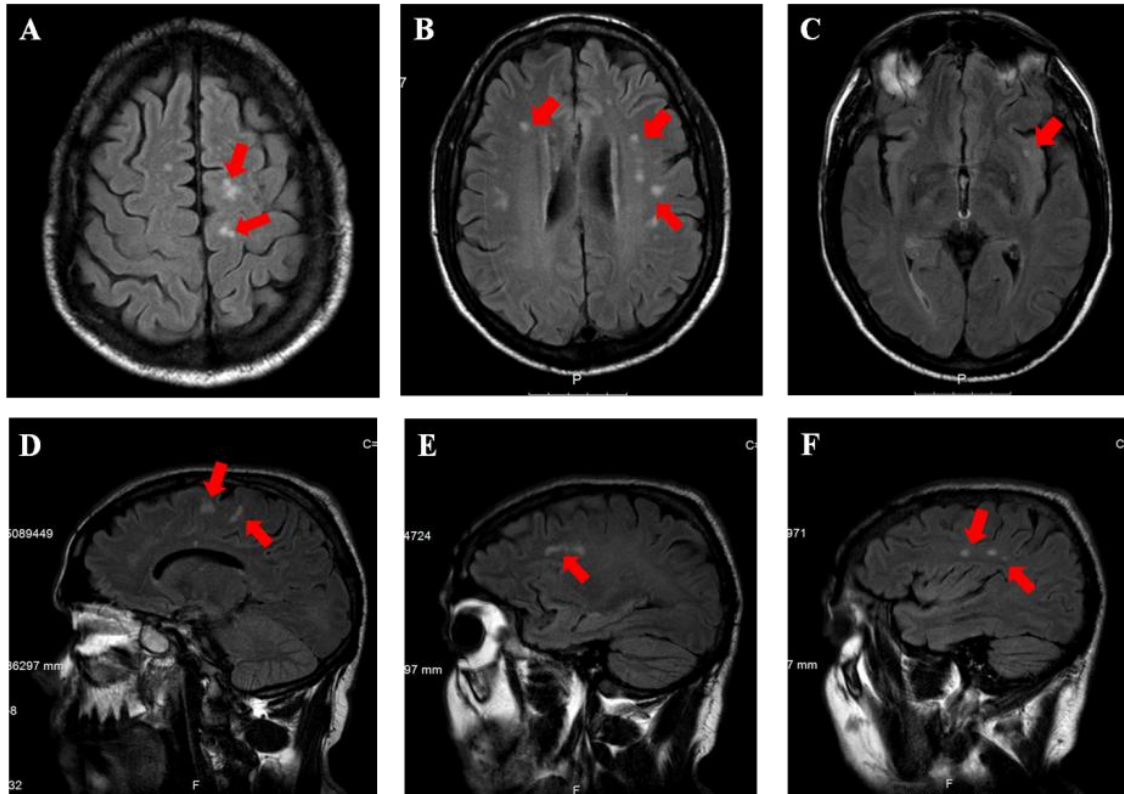


Figura 2. Lesões da Substância Branca. Múltiplas áreas infracentimétricas de hipersinal (*setas*) intersectando a substância branca cerebral de predomínio subcortical frontoparietal hemisférica com envolvimento da interface caloso-septal paramediana esquerda, de provável natureza desmielizante (inespecífica) ou vascular microangiopática. Cortes transversais (A-C) e Cortes Sagitais (D-F) de RMN-CE (FLAIR TR Longo).

Após a investigação realizada foram assumidos os seguintes diagnósticos: **Púrpura Trombocitopénica Imune; Anemia por Hemorragia e Doença Hepática Crónica Alcoólica.** Foi assumido o diagnóstico de PTI em contexto de doença autoimune sistémica (Lúpus Eritematoso Sistémico e/ou SAAF) com trombocitopenia grave precipitada pela infeção viral (Pneumonia a Echovirus).

Seguimento e evolução (Figura 3)

A PTI mostrou-se refratária à primeira linha terapêutica com persistência de trombocitopenia grave (10.000 plaquetas/ mm^3) e da epistaxis, pelo que o doente foi proposto para Rituximab 1000mg EV. Após a terapêutica verificou-se subida da

contagem plaquetária para $41.000/\text{mm}^3$, com controlo eficaz da epistaxis e possibilidade de desmame progressivo da PDN.

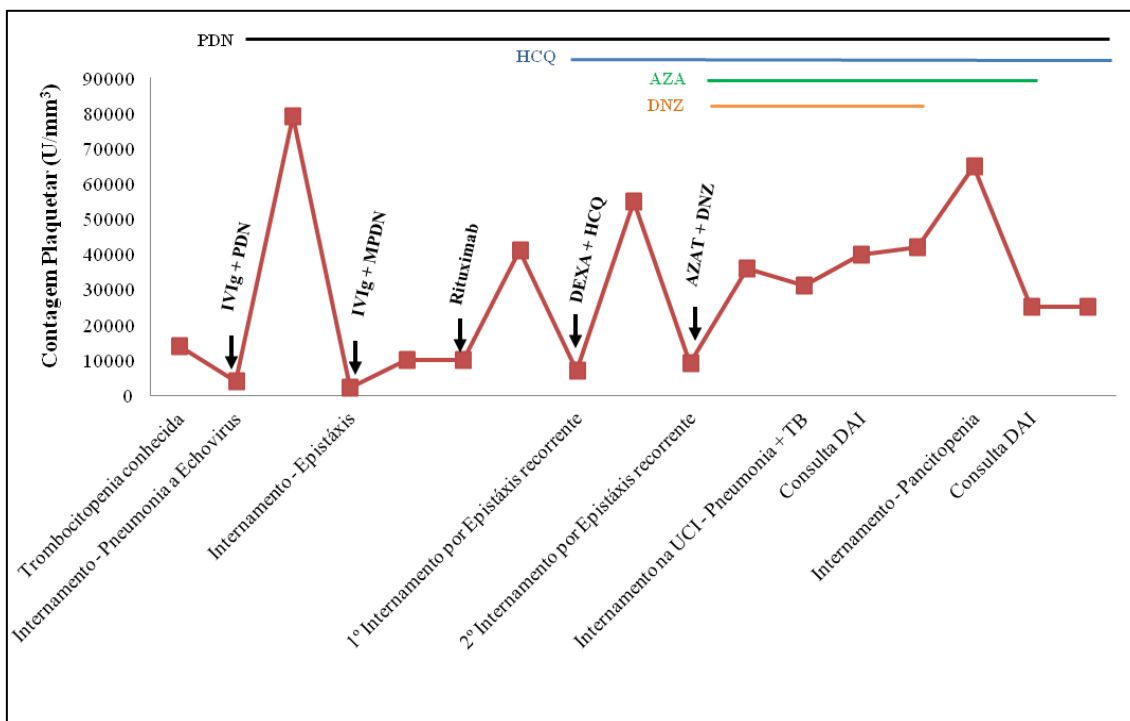


Figura 3. Evolução Clínica e Laboratorial. AZA, Azatioprina. DAI, Doenças Autoimunes. DEXA, Dexametasona. DNZ, Danazol. HCQ, Hidroxicloroquina. IVIg, Imunoglobulina endovenosa. PDN, Prednisolona. MPDN, Metilprednisolona. UCI, Unidade de Cuidados Intensivos. TB, Tuberculose.

O doente teve alta hospitalar, medicado com PDN 40mg 1id, Cálcio/Vitamina D 12550mg/400UI 1id e foi referenciado à Consulta de Doenças Autoimunes. Foi agendada a segunda infusão de Rituximab em regime ambulatorio, que o doente realizou sem intercorrências.

Nos dois meses seguintes o doente foi internado duas vezes por recorrência da epistaxis e trombocitopenia grave. No primeiro internamento, realizou pulsos de Dexametasona (40mg/dia) durante 4 dias e foi introduzida Hidroxicloroquina (HCQ) 200mg 1id com boa resposta terapêutica (contagem plaquetária $55.000/\text{mm}^3$). No último destes internamentos, assumiu-se o diagnóstico de **PTI Refratária**, pelo que foi adicionada

terapêutica com Azatioprina (AZA) 150mg lid e Danazol (DNZ) 600mg lid, tendo-se mantido a PDN (em desmame) e a HCQ 200mg (**Figura 3**).

No mês seguinte, o doente é reinternado por Pneumonia e Insuficiência Respiratória com necessidade de tratamento em Unidade de Cuidados Intensivos. Durante o internamento foram isolados: *S. pneumoniae* (antigenúria), *S. mitis* e *C. albicans* (secreções brônquicas) e *S. epidermidis* (três hemoculturas). Foi ainda isolado *M. tuberculosis*, pelo que foi iniciado tratamento com Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol (durante 2 meses), seguido de Rifampicina e Isoniazida (durante 7 meses). Durante este internamento foi repetido o estudo autoimune: ANA e anti-dsDNA negativos; Anti-Cardiolipina IgM 55U/mL e IgG 72U/mL; Anti-β2-GP1IgM 100U/mL e IgG 86U/mL. Apesar do doente não apresentar as manifestações trombóticas incluídas nos critérios Sydney 2006 (**Figura 1**), a presença de títulos elevados de AAFL, o contexto imunológico do doente e a leucoencefalopatia microangiopática documentada, sugeriam o diagnóstico da **SAAF Primário**. De fato, alguns autores sugerem a existência de um subgrupo de doentes com SAAF cuja manifestação clínica isolada é a trombocitopenia: **SAAF Hematológica** (5; 19; 20). Alternativamente, a hipótese de **PTI com AAFL positivos** poderia ser igualmente considerada.

Nos meses seguintes o doente manteve-se assintomático, mantendo terapêutica com PDN, em desmame progressivo, e AZA 150mg lid e HCQ 200mg lid. O DNZ foi comercialmente descontinuado. Durante o seguimento em Consulta de Doenças Autoimunes, o doente apresentou sempre trombocitopenia (contagens plaquetárias entre 20.000 e 60.000/mm³) com vários períodos de agravamento laboratorial.

Cerca de dois anos depois do diagnóstico, mantendo-se o doente assintomático, verificase agravamento laboratorial com evolução para pancitopenia com necessidade de internamento. Da avaliação complementar destaca-se: anemia normocítica com cinética do ferro compatível com ferropenia (Hb 8.6gr/dL; %, ferro 52.9mcg/dL, CTFF 294mcg/dL, Sat. transferrina 18%, Ferritina 105ng/mL); leuconeutropenia (Leucócitos 1620/mm³; Neutrófilos 800/mm³); trombocitopenia (65.000/mm³); estudo

Trombocitopenia Imune Associada a Anticorpos Antifosfolípidos

imunoserológico negativo; serologias virais negativas; imunoglobulinas séricas normais, populações linfocíticas normais, exceto CD19⁺ que se mantinham depletados. Foi ainda repetido o mielograma que mostrou “Medula normocelular, com dismegacariopoiese (>10% das células).”; e a TC-Corpo que não mostrou achados “de novo”. Dada a possibilidade de Toxicidade Medular Associada a AZA foi doseada a Tiopurina Metiltransferase. Apesar de não se encontrar alterada, optou-se por suspender a AZA.

O doente mantém-se clinicamente estável, sem novos episódios de discrasia hemorrágica, medicado com PDN 10mg 1id e HCQ 200mg 1id, com trombocitopenia grave e refratária (plaquetas entre 20.000 e 30.000/mm³).

DISCUSSÃO

Púrpura Trombocitopénica Imune e Anticorpos Antifosfolípidos

Os AAFL são frequentemente detetados em doentes com PTI, porém a sua relevância clínica e patogénica ainda é controversa (1; 2; 17). A frequência destes anticorpos em doentes com PTI varia entre 25 – 75%, sendo esta diferença atribuída à metodologia utilizada na sua determinação laboratorial (**Figura 4 e Tabela suplementar 1**) (18; 21).

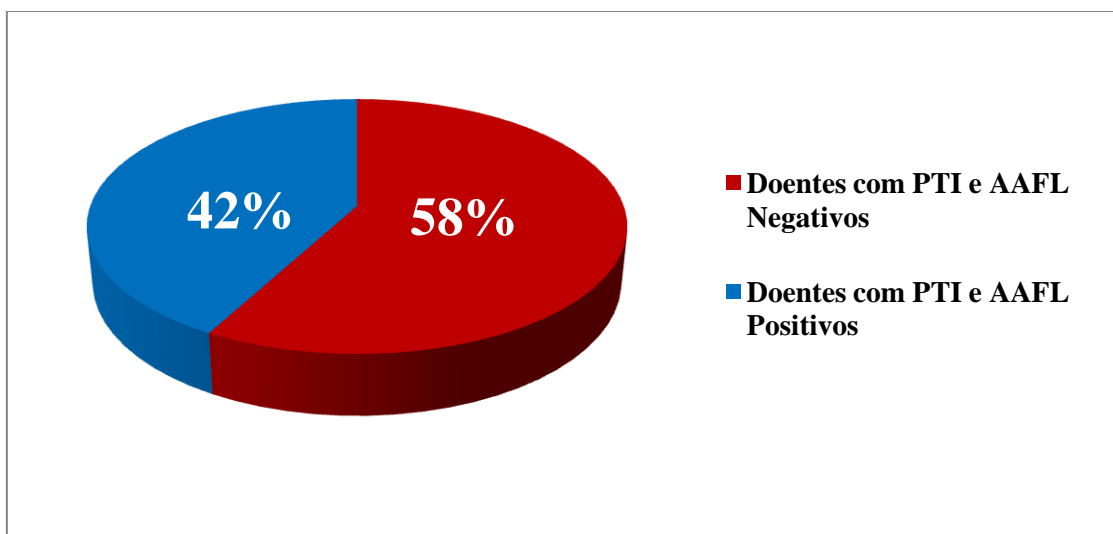


Figura 4. Prevalência de Anticorpos Antifosfolípidos no momento do diagnóstico de doentes com PTI (Pesquisa realizada na *Pubmed*, em língua inglesa, no período entre 1980 e 2016, com as palavras chaves “ITP” e “antiphospholipid antibodies”).

A prevalência dos AAFL varia consoante os estadios da doença (22). Nas exacerbações, os títulos de anticorpos são mais prevalentes (86% dos casos), enquanto na fase estável e em remissão são menos frequentes (57% e 42% dos casos, respetivamente). Bidot, *et al.* (23) observou que o perfil de AAFL em doentes com SAAF e PTI não é coincidente: enquanto na SAAF predominam os anticorpos anti- β 2-GP1, com ACL positivo em 80% dos doentes; na PTI o perfil imunológico mais comum é a presença de outros AAFL (CL, Fosfatidilcolina, Fosfatidilserina e Fosfatidiletanolamina) com ACL negativo. Além disso, Bidot, *et al.* (23) constatou que a presença de mais do que dois AAFL é mais frequente na SAAF (75%) que na PTI (57%). Estas diferenças parecem acompanhar o comportamento clínico na SAAF – trombose – e na PTI – hemorragia

(23). Um possível mecanismo para esta associação parece ser o aumento da expressão de glicoproteínas plaquetárias, sobretudo IIb/IIIa, que contribui para o efeito trombocitopénico dos anticorpos antiplaquetários (19).

A literatura é inconsistente na relação que estabelece entre a presença de AAFL em doentes com PTI e o risco trombótico (**Figura 5 e Tabela Suplementar 2**) (5; 18). G. Moulis, *et al.* (18), verificou que cerca de 15% dos doentes com PTI e ACL ou anti-CL positivos desenvolviam trombozes, comparados com os 3 a 5% dos doentes com PTI sem AAFL. Com isto, conclui-se que a presença de ACL e anti-CL estão associados à ocorrência de trombozes arteriais e venosas em doentes com PTI, conferindo o primeiro um risco superior (5% vs 2%). Surpreendentemente, apenas dois artigos mencionam o facto deste subgrupo de doentes evoluir para o diagnóstico de SAAF durante o seguimento (24; 25). Estes anticorpos são, por isso, considerados fatores de risco para o desenvolvimento desta síndrome, podendo a PTI com AAFL positivos constituir uma apresentação inicial da SAAF. A pesquisa sistemática destes anticorpos na PTI pode, deste modo, ser útil para identificar este subgrupo (18; 26).

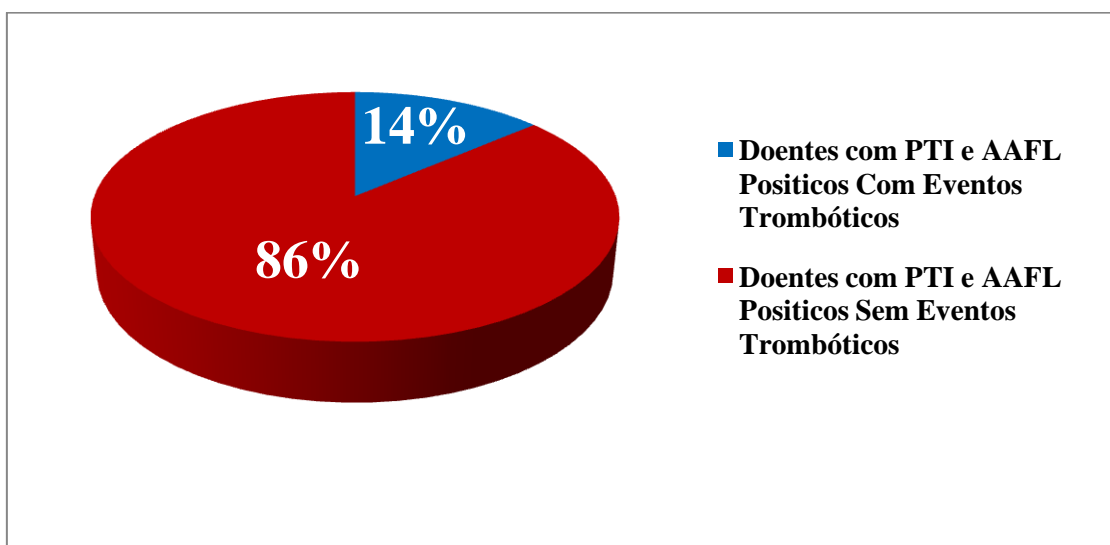


Figura 5. Incidência de eventos trombóticos em doentes com PTI e Anticorpos Antifosfolípidos (Pesquisa realizada na *Pubmed*, em língua inglesa, no período entre 1980 e 2016, com as palavras chaves “ITP”, “antiphospholipid antibodies” e “thrombosis”, tendo sido excluídos os artigos que não apresentavam os valores absolutos ou de frequência de eventos trombóticos).

Trombocitopenia na Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

As manifestações clínicas atribuídas à SAAF (e aos AAFL) ultrapassam as consideradas nos critérios de Sydney (**Figura 1**) (5; 11).

Relativamente às manifestações hematológicas, a trombocitopenia é a mais comum, ocorrendo em 20-53% dos casos (19). No “*Euro-Phospholipid Project*”, em 2002, foi reportada uma frequência de trombocitopenia em 29,6% dos doentes com SAAF, sendo menor na SAAF primário (25% vs. 31%). É interessante realçar que a trombocitopenia pode apresentar uma incidência superior à verificada para as manifestações incluídas nos critérios de diagnóstico da SAAF (5). Classicamente, a trombocitopenia era considerada um critério de diagnóstico para a SAAF, contudo, a sua baixa especificidade motivou a sua exclusão nos critérios revistos em Sydney (5; 27).

Os mecanismos imunológicos desempenham um papel crucial na etiopatogénese da trombocitopenia na SAAF e, alguns destes, sobrepõem-se aos observados na PTI (21). Apesar de inicialmente ter sido proposto que os AAFL contribuíssem diretamente para a destruição plaquetária, demonstrou-se que a ativação das plaquetas é uma condição prévia e necessária para a trombocitopenia, já que apenas com a ativação plaquetária se verifica exposição dos fosfolípidos aniónicos na membrana das plaquetas (5; 21; 27). A presença de anticorpos contra glicoproteínas plaquetárias, como GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa e GPIV, parece também contribuir significativamente para a fisiopatologia da trombocitopenia na SAAF (5; 21; 27). Estes anticorpos são identificados em 40-70% de doentes com SAAF e trombocitopenia, mas apenas em 10% dos doentes com SAAF sem trombocitopenia (5; 27). A redução dos títulos destes anticorpos acompanha habitualmente a resposta clínica à terapêutica imunossupressora, mesmo que esta terapêutica não tenha impacto nos títulos de AAFL, o que corrobora a importância fisiopatológica deste mecanismo (5; 27). Além disso, foi demonstrado que os AAFL aumentam a expressão de glicoproteínas plaquetárias, sobretudo GPIIb/IIIa, podendo, não só aumentar a agregação plaquetária e, conseqüentemente os fenómenos trombóticos, mas também potenciar a destruição de plaquetas (19).

SAAF Hematológica: Necessidade de Revisão dos Critérios de Sydney

De acordo com os critérios de classificação de Miyakis (15) (Sydney 2006), é possível identificar, na prática clínica, três fenótipos da SAAF: (a) doentes com manifestações clínicas típicas e AAFL positivos (SAAF clássico); (b) doentes com manifestações clínicas não pertencentes aos critérios clínicos e com AAFL positivos; (c) doentes com critérios clínicos e com AAFL positivos não incluídos nos critérios, isto é AAFL que não ACL, anti- β 2-GP1 e anti-CL.

Este caso exemplifica, como referido, a dificuldade diagnóstica entre PTI associada a AAFL ou SAAF com Trombocitopenia (o que corresponde ao segundo fenótipo clínico descrito). As alterações compatíveis com envolvimento do SNC evidentes na RMN (**Figura 2**) favorecem a segunda hipótese (12; 28).

A ocorrência simultânea de trombocitopenia e AAFL em doentes sem documentação de trombose vascular tem sido amplamente discutida. Comellas-Kirkerup L, *et al.* (20) verificaram que existe um assincronismo entre o momento de aparecimento de AAFL e o momento de aparecimento das alterações hematológicas em 84% dos doentes: em 24% dos casos a alteração hematológica aparece antes dos AAFL; e em 45,5% dos doentes com AAFL e uma alteração hematológica instala-se um critério clínico da SAAF nos 13,2 anos seguintes. Além disso, o perfil de AAFL, nomeadamente uma maior frequência de ACL, correlacionou-se com o desenvolvimento de critérios clínicos da SAAF durante a evolução. Curiosamente, no consenso de Sydney (2006) sugere-se que a associação PTI com AAFL poderá ser interpretada como uma síndrome inicial da SAAF, devendo ser considerada um quadro clínico distinto da PTI sem AAFL. Assim, surge o termo “Trombocitopenia Associada aos Anticorpos Antifosfolípidos” (Sydney 2006) ou “SAAF Hematológica” (19) .

O perfil de autoanticorpos parece ter um papel importante na identificação deste subgrupo de doentes, permitindo a estratificação do risco trombótico nos doentes com PTI: maior nos doentes com ACL (20; 29; 30). Neste sentido, Forastiero R. (30), estabelece uma classificação de risco trombótico para os doentes com AAFL que não cumprem critérios de SAAF: AAFL Triplo Positivos – risco elevado; AAFL Duplo

Positivos (sem ACL) – risco intermédio; Um único AAFL positivo (sem ACL) – risco baixo.

Concluindo, tanto os eventos clínicos, como os marcadores imunológicos previstos nos critérios de Sydney 2006 não incluem este subgrupo de doentes, podendo ser pertinente a revisão destes critérios à luz dos argumentos aqui discutidos.

Abordagem Terapêutica na PTI Refratária e AAFL

A abordagem terapêutica da PTI divide-se em: terapêutica de manutenção e terapêutica de resgate, esta última com o objetivo de subir a contagem plaquetária, num curto período de tempo, em doentes com discrasia hemorrágica (31).

No que toca à PTI recentemente diagnosticada (menos de 3 meses) existe consenso para iniciar terapêutica com corticoides, IVIg e/ou Ig anti-D nos doentes com hemorragia ativa e/ou menos de 30.000 plaquetas/mm³ (2; 32; 33). Assim, o doente apresentado foi inicialmente medicado com PDN e IVIg. No entanto, verificou-se evolução clínica para PTI Crónica (mais de 12 meses de duração da trombocitopenia) com critérios de gravidade (epistaxis recorrente e refratária à corticoterapia) (2; 31).

De acordo com o *International Working Group*, a PTI considera-se «refratária» quando não responde ou recidiva após esplenectomia (2). O *International Working Group* circunscreve, assim, a classificação de PTI Refratária aos doentes já submetidos a esplenectomia. No entanto, a esplenectomia tem sido cada vez menos utilizada nestes doentes dado o advento de estratégias farmacológicas eficazes (1; 34). Por isso, Cuker, *et al.* (31) sugerem uma definição mais abrangente para PTI Refratária, onde incluem também doentes contraindicados ou que recusaram esplenectomia e doentes que após o tratamento inicial necessitam de outras estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida.

No doente deste estudo, após a evolução para PTI Crónica e Refratária várias alternativas terapêuticas eram possíveis: a) esplenectomia, b) agonistas da TPO, c) Rituximab, d) outros imunossuppressores. A esplenectomia, ainda é a opção terapêutica de segunda linha com melhores resultados a longo prazo (66% de resposta mantida a 5 anos) (31), porém com risco cirúrgico e complicações infecciosas e vasculares associadas

(1; 34). Neste último ponto, é de destacar o facto do doente discutido apresentar tanto um risco hemorrágico elevado, devido à trombocitopenia grave, como um risco trombótico devido à positividade dos três AAFL. A escolha dos fármacos alternativos à esplenectomia é, atualmente, individualizada, uma vez que não existem estudos comparativos entre as diferentes estratégias (34). Os agonistas da TPO (Romiplostim e Eltrombopag) foram recentemente aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) e INFARMED para o tratamento da PTI, dada a sua eficácia e segurança em 80% dos doentes (remissão completa em 25 – 30% dos casos) (1; 6; 34; 35). No entanto, estes fármacos apresentam algumas desvantagens, nomeadamente, a ausência de efeito curativo em todos os doentes, a necessidade de tratamento contínuo, e o risco trombótico e de hepatotoxicidade (sobretudo associada ao Eltrombopag) (34). A presença de Doença Hepática Alcoólica e de AAFL no doente apresentado constituíam, por isso, contraindicações relativas à utilização dos agonistas da TPO. Até ao momento, apenas foram descritos sete estudos *case-control* sobre estes agentes na PTI em contexto de doença autoimune. Em seis destes, os fármacos demonstraram eficácia clínica com poucos efeitos adversos (36). O Rituximab é eficaz, tendo demonstrado eficácia curativa em cerca de 20% dos doentes ao fim de 2 – 5 anos (31). Apesar do risco infeccioso associado à sua utilização, o Rituximab é considerado seguro, pelo que foi escolhido para o tratamento do doente em discussão (34). Contudo, não se verificou resposta mantida ao Rituximab, pelo que foram tentadas outras alternativas imunossupressoras. De facto, enquanto que as opções de segunda linha mencionadas são amplamente estudadas, as opções terapêuticas a partir desta fase baseiam-se em agentes imunossupressores com eficácia mais reduzida ou desconhecida e maior toxicidade (31; 34). Uma vez que não existem estudos comparativos entre estes fármacos, nem algoritmos de decisão testados, a decisão terapêutica deve ser personalizada. Os imunossupressores utilizados neste contexto são: antimetabolitos (AZA, 6-Mercaptopurina e Micofenolato de Mofetil); DNZ; Dapsona; Alcalóides de Vinca (Vincristina e Vinblastina); Ciclosporina A; e Ciclofosfamida. Os que mostraram maior eficácia clínica nos poucos estudos disponíveis foram a AZA, a Ciclosporina e o Micofenolato de Mofetil (6). Optou-se, por isso, por um esquema terapêutico com PDN, AZA e DNZ. Contudo, a descontinuação do DNZ em Portugal e a Mielotoxicidade atribuída à utilização da AZA obrigaram à suspensão destes fármacos. Apesar de o

doente se manter com uma contagem plaquetária superior a $30.000/\text{mm}^3$, sem discrasia hemorrágica, as alternativas terapêuticas são, nesta fase, muito escassas e controversas.

As particularidades deste caso demonstram as dificuldades na abordagem terapêutica da PTI Refratária, identificando uma área que beneficiaria de uma atenta investigação científica. A ausência de ensaios clínicos comparativos entre as várias alternativas e de algoritmos validados para a abordagem deste subgrupo particular de doentes com PTI é particularmente notória. O estudo metuculoso deste tema, integrado no caso clínico apresentado, permite, que se proponha um algoritmo terapêutico para este grupo de doentes (**Figura 6**).

Trombocitopenia Imune Associada a Anticorpos Antifosfolípidos

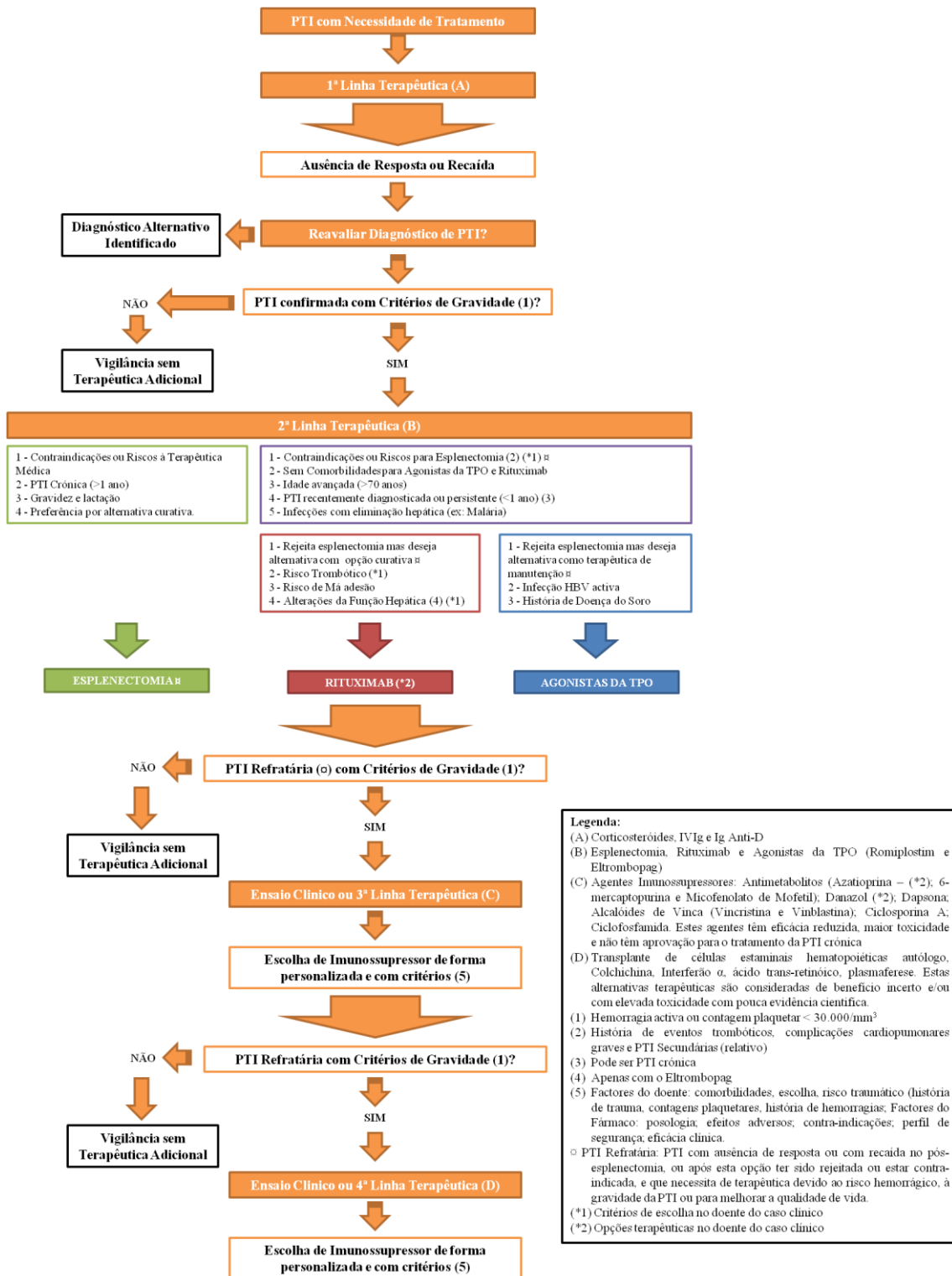


Figura 6. Proposta de Algoritmo Terapêutico para a PTI Refratária (Adaptado de, Provan D, *et al.* (6), Cuker A, *et al.* (31), Ghanima W, *et al.* (34)).

CONCLUSÃO

O caso clínico apresentado evidencia a dificuldade diagnóstica em doentes com PTI e AAFL. A ausência de marcadores de diagnóstico específicos tanto na SAAF como na PTI, tornam a associação entre trombocitopenia grave e AAFL uma possível entidade inicial da SAAF, que consoante o perfil imunológico terá evoluções diferentes. Além disso, realçam a necessidade de revisão dos critérios da SAAF.

Contudo, a correta compreensão dos AAFL ainda é limitada, tanto para permitir uma identificação precisa deste subgrupo de doentes, como para o estabelecimento de medidas preventivas e estratégias terapêuticas adequadas. Neste sentido, são de enorme relevância o desenvolvimento de estudos que avaliem com maior exatidão fatores preditores da evolução clínica nestes doentes.

Simultaneamente, constata-se uma ausência de substrato científico que permita uma abordagem terapêutica eficaz e segura em doentes com PTI persistente e refratária à primeira linha terapêutica. Apesar do algoritmo apresentado definir opções válidas no decorrer da doença, persiste a necessidade de ensaios clínicos subsequentes neste grupo de doentes.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, um agradecimento muito caloroso aos meus pais por todo o apoio e acompanhamento na minha formação, quer como pessoa, quer como médico.

Não querendo esquecer ninguém, deixar um agradecimento aos meus amigos que me acompanharam durante o meu percurso académico, com um abraço especial para o Gerson Cruz e o João Rosado. Agradecer também à Inês Leitão que, muito carinhosamente, reviu o trabalho.

Claramente, destacar a pessoa do meu irmão, Pedro António, em todos os aspetos positivos na minha formação enquanto homem e estudante de Medicina. Agradecer-lhe porque é um exemplo na minha vida.

Depois, queria deixar um agradecimento muito especial ao Dr. Valter Fonseca. Agradecer por ter aceite ser meu orientador e por toda a disponibilidade e dedicação demonstrada para a concretização deste trabalho. Para mim, a sua colaboração e orientação foram um enorme prazer e uma aprendizagem contínua.

Finalmente, ao Professor Doutor Rui Victorino, Diretor do Serviço de Medicina II do Hospital de Santa Maria, por ter permitido a elaboração desta tese no seu serviço.

BIBLIOGRAFIA

1. Neunert CE. 2013. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*:276-82
2. Rodeghiero F, Ruggeri M. 2014. ITP and international guidelines: what do we know, what do we need? *Presse medicale* 43:e61-7
3. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. 2009. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 113:6511-21
4. Bhatti A, Ali F, Satti F, Ghazali Z, Satti S, Usman M. 2015. Review of literature with current treatment guidelines for idiopathic thrombocytopenic (ITP). *International Journal of Current Research* 7:16171-9
5. Artim-Esen B, Diz-Kucukkaya R, Inanc M. 2015. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Current rheumatology reports* 17:14
6. Provan D, Newland AC. 2015. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in therapy* 32:875-87
7. Cuker A, Neunert CE. 2016. How I treat refractory immune thrombocytopenia.. *Blood*.;128(12):1547-54.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. 2001. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:2549-54
9. Dhir V, Pinto B. 2014. Antiphospholipid syndrome: A review. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences* 19:19
10. Chaturvedi S, McCrae KR. 2014. Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome. *Current opinion in hematology* 21:371-9
11. Gomez-Puerta JA, Cervera R. 2014. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of autoimmunity* 48-49:20-5
12. Espinosa G, Cervera R. 2015. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nature reviews. Rheumatology* 11:586-96
13. Giannakopoulos B, Krilis SA. 2013. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine* 368:1033-44

14. Katikaneni M, Gangam M, Berney SM, Umer S. 2015. Antiphospholipid Syndrome (APS) - An Update on Clinical Features and Treatment Options. *The Open Urology & Nephrology Journal* 8:27-38
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. 2006. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 4:295-306
16. Dlott SJ. 2015. Diagnosing Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Review of the Criterion for Definite APS. *The Open Urology & Nephrology Journal* 8:18-21
17. Misita CP, Moll S. 2005. Antiphospholipid antibodies. *Circulation* 112:e39-44
18. Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, Luxembourger C, Montastruc F, et al. 2016. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews* 15:203-9
19. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, Gonzalez EB, et al. 2011. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 20:174-81
20. Comellas-Kirkerup L, Hernandez-Molina G, Cabral AR. 2010. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood* 116:3058-63
21. Uthman I, Godeau B, Taher A, Khamashta M. 2008. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews* 22:187-94
22. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Jimenez JJ, et al. 2005. Antiphospholipid antibodies in immune thrombocytopenic purpura tend to emerge in exacerbation and decline in remission. *British journal of haematology* 128:366-72
23. Bidot CJ, Jy W, Horstman LL, Ahn ER, Yaniz M, Ahn YS. 2006. Antiphospholipid antibodies (APLA) in immune thrombocytopenic purpura

- (ITP) and antiphospholipid syndrome (APS). *American journal of hematology* 81:391-6
24. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, et al. 2001. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 98:1760-4
 25. Dash S, Marwaha RK, Mohanty S. 2004. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian journal of pediatrics* 71:505-7
 26. Yang YJ, Yun GW, Song IC, Baek SW, Lee KS, et al. 2011. Clinical implications of elevated antiphospholipid antibodies in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *The Korean journal of internal medicine* 26:449-54
 27. Dolors T, Joan-Carles R. 2010. Hematologic Abnormalities in the Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reviews* 6:55-63
 28. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, et al. 2014. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *TheScientificWorldJournal* 2014:341342
 29. Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil Jose S, Ruffatti A. 2010. Antiphospholipid syndrome: critical analysis of the diagnostic path. *Lupus* 19:428-31
 30. Forastiero R. 2013. Trends in the Antiphospholipid Syndrome Criteria. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases* 01
 31. Cuker A, Neunert CE. 2016. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 128:1547-54
 32. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. 2011. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-207
 33. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, et al. 2010. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 115:168-86

34. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. 2012. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 120:960-9
35. Wang L, Gao Z, Chen XP, Zhang HY, Yang N, et al. 2016. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 6:39003
36. Magnano L, Enriquez H, Esteve J, Cervera R, Espinosa G. 2014. Effectiveness of thrombopoietin-receptor agonists in the treatment of refractory immune thrombocytopenia associated to systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* 41:1895-6
37. Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, Derue G, Morgan SH, et al. 1985. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology* 59:231-4
38. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, et al. 1994. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 84:4203-8
39. Arfors L, Winiarski J, Lefvert AK. 1996. Prevalence of antibodies to cardiolipin in chronic ITP and reactivity with platelet membranes. *European journal of haematology* 56:230-4
40. Lipp E, von Felten A, Sax H, Muller D, Berchtold P. 1998. Antibodies against platelet glycoproteins and antiphospholipid antibodies in autoimmune thrombocytopenia. *European journal of haematology* 60:283-8
41. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Inrator L, et al. 2008. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology* 142:638-43
42. Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D. 2011. [Antiphospholipid antibodies and the risk of thrombosis: a comparative survey between chronic immune thrombocytopenia and primary antiphospholipid syndrome]. *La Revue de medecine interne* 32:724-9

43. Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. 2013. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *British journal of haematology* 161:706-14
44. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, Polverelli N, Mazzucconi MG, et al. 2014. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 12:1266-73

ABREVIATURAS

AAFL, Anticorpos Antifosfolípidos

ACL, Anticoagulante Lúpico

Anti- β 2-GP1, Anticorpos Anti-beta 2 Glicoproteína-1

Anti-CL, Anticorpos Anti-Cardiolipina

AZA, Azatioprina

CL, Cardiolipina

DNZ, Danazol

HCQ, Hidroxicloroquina

Ig Anti-D, Imunoglobulina Anti-D

IVIg, Imunoglobulina Endovenosa

PDN, Prednisolona

PTI, Púrpura Trombocitopénica Imune

PTO, Trombopoietina

SAAF, Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

FIGURAS SUPLEMENTARES

Estudos	N.º de doentes	N.º de doentes com AAFL positivos	% doentes com AAFL positivos
Harris, <i>et al.</i> (1985) ³⁷	96	30	31
Stasi, <i>et al.</i> (1994) ³⁸	149	69	46
Arfors, <i>et al.</i> (1996) ³⁹	40	12	30
Lipp, <i>et al.</i> (1998) ⁴⁰	71	53	75
Diz-Kuçukkaya, <i>et al.</i> (2001) ²⁴	82	31	38
Bidot, <i>et al.</i> (2005) ²²	40	22	55
Bidot, <i>et al.</i> (2006) ²³	21	14	67
Pierrot-Deseilligny <i>et al.</i> , (2008) ⁴¹	215	55	26
Moulis, <i>et al.</i> (2011) ⁴²	93	23	25
Yang <i>et al.</i> (2011) ²⁶	165	69	29
Kim, <i>et al.</i> (2013) ⁴³	70	20	42
Total	1042	398	42.18 ± 16.22

Tabela Suplementar 1: Prevalência de Anticorpos Antifosfolípidos no momento do diagnóstico em doentes com PTI.

Estudos	Nº de Doentes	% Doentes com AAFL positivos	% de eventos trombóticos
Stasi, <i>et al.</i> (1994) ³⁸	149	46 ^a	0
Diz-Kuçukkaya, <i>et al.</i> (2001) ²⁴	82	38	45
Dash, <i>et al.</i> (2004) ⁽²⁵⁾	40	28	0
Pierrot-Deseilligny, <i>et al.</i> , (2008) ⁴¹	216	26 ^b	25
Moulis, <i>et al.</i> (2011) ⁴²	93	25	0
Yang, <i>et al.</i> (2011) ²⁶	165	29	10
Kim, <i>et al.</i> (2013) ⁴³	165	42	22
Ruggeri, <i>et al.</i> (2014) ⁴⁴	564 ^a	7	8
Total	910	28.17	13.75 ± 14.94

^a Apenas foram utilizados doentes testados para o ACL

^b Não foi testado o Anti-β2-GP1

Tabela Suplementar 2: Incidência de eventos trombóticos em doentes com PTI e Anticorpos Antifosfolípidos.