

# TROMBOSE VENOSA CEREBRAL E HOMOCISTINÚRIA

## Relato de caso

*Gisele Sampaio Silva<sup>1</sup>, Carlos Maurício Oliveira de Almeida<sup>1</sup>, Evandro Penteado Villar Félix<sup>2</sup>, Marcia Maiumi Fukujima<sup>2</sup>, Henrique Ballalai Ferraz<sup>2</sup>, Alberto Alain Gabba<sup>3</sup>*

**RESUMO** - Homocistinúria apresentando-se como trombose venosa cerebral é incomum. Relatamos o caso de um adolescente com características fenotípicas de homocistinúria que foi admitido por cefaléia intensa, vômitos e sonolência. Investigação diagnóstica com tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética e angiorressonância foi compatível com trombose dos seios transversos e sigmóides. Altos níveis de homocisteína foram detectados no sangue e na urina. Apresentamos os aspectos clínicos e radiológicos deste caso discutindo a controversa fisiopatologia da tendência trombofílica associada a homocistinúria.

**PALAVRAS-CHAVES:** trombose venosa cerebral, homocistinúria.

Cerebral venous thrombosis and homocystinuria: case report

**ABSTRACT** - Homocystinuria presenting as cerebral venous thrombosis is not usual. We report on a 13-year-old boy who was admitted to the hospital due to severe headache, nausea, vomiting and fever (38°C). The patient was Marfan like and presented left hemiparesis and meningeal irritation signs. He was mentally retarded, had severe myopia, and had right lens dislocation one month before. Cranial CT scan was suggestive of cerebral venous infarct. MRI and magnetic resonance angiography showed venous infarcts more prominent in the right thalamic projection with hemorrhagic transformation and multiple foci of cortical (occipital and parietal bilaterally) deep parietal and left capsular bleeding, secondary of thrombosis of the transverse and sigmoid venous sinuses. High levels of homocysteine were detected in the blood and urine. Homocystinuria is an autosomal recessive inborn error of methionine metabolism caused by cystathione- $\beta$ -synthase defect in most cases. We discuss the clinical and radiological findings in this patient, analyzing the pathophysiology of the thrombotic events related to homocystinuria.

**KEY WORDS:** cerebral venous thrombosis, homocystinuria.

Trombose venosa cerebral (TVC) tem sido reconhecida mais frequentemente nas últimas décadas devido à melhora na qualidade dos exames de neuroimagem, apesar de sua incidência real permanecer desconhecida por falta de estudos epidemiológicos específicos<sup>1</sup>. TVC costuma ser relacionada a alguns fatores de risco como uso de hormônios estrogênicos, período peri-parto, infecções contíguas, estados trombofílicos, entre outros. A proporção de casos de etiologia incerta (idiopáticos) ainda permanece em torno de 20 a 35%<sup>1</sup>. A incidência de tromboflebite séptica vem diminuindo em países desenvolvidos, permanecendo em torno de 7 a 17% em algumas séries<sup>2</sup>. Homocistinúria apresentando-se com TVC é rara, no entanto participa do diagnóstico diferencial, particularmente em pacientes jovens com características marfanóides<sup>3,4</sup>.

Relataremos o caso de um adolescente que teve homocistinúria diagnosticada por ocasião de trombose venosa dos seios transversos e sigmóide.

### CASO

Paciente masculino de 13 anos, foi admitido ao hospital por cefaléia holocraniana súbita, intensa, acompanhada de náuseas e vômitos. Apresentava antecedentes de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, miopia grave e cirurgia por subluxação do cristalino direito há um mês da admissão. Ao exame físico, o paciente apresentava aspecto marfanóide (peso 51 Kg; estatura 175 cm; envergadura 176 cm) e encontrava-se febril (38°C). O exame neurológico mostrou hemiparesia esquerda completa e desproporcionada, com predomínio braquial, e rigidez de nuca. Tomografia computadorizada de crânio revelou infarto venoso, sinal do delta vazio e sinal da corda. Ressonância magnética e angiorressonância mostraram infarto venoso mais proeminente em projeção talâmica direita com transformação hemorrágica associado a múltiplos focos de sangramento cortical (occipital e parietal bilateralmente), parietal profundo e capsulonuclear à esquerda. Trombose dos seios transversos e sigmóide e da veia de Rosenthal à esquerda também foram identificados. O líquido cefalorraqueano lombar apresentou pressão inicial

Disciplina de Neurologia Clínica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM - UNIFESP) São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Residentes; <sup>2</sup>Neurologista; <sup>3</sup>Professor Titular.

Recebido 19 Março 2001, recebido na forma final 18 Junho 2001. Aceito 23 Junho 2001.

*Dra. Marcia M. Fukujima – Rua Arnoldo Balduino Welter 75/52 – 04310-070 São Paulo SP – Brasil.*

de 42 cm H<sub>2</sub>O, 7 leucócitos com predomínio linfomonocitário, 5 hemácias, 140mg/dl de proteínas e 60mg/dl de glicose. Altos níveis de homocisteína foram detectados no sangue (300 micromoles/L). Heparinização plena foi iniciada, tendo o paciente recebido alta hospitalar em uso de warfarina, piridoxina e ácido fólico, sem déficits neurológicos focais. A anticoagulação oral foi suspensa após 6 meses e a terapia com piridoxina substituída por betaína, já que não apresentou redução dos níveis de homocisteína após quatro meses.

## DISCUSSÃO

Homocistinúria é erro inato do metabolismo da metionina de transmissão autossômica recessiva e sua patogênese está relacionada à deficiência da enzima cistationa β-sintase na maioria dos casos, resultando em altos níveis plasmáticos de homocisteína e metionina e baixos níveis de cisteína. A prevalência na população geral é de 1:200 000 a 1:335 000<sup>5</sup>. Clinicamente, caracteriza-se por retardo mental, ectopia do cristalino, anormalidades ósteo-esqueléticas e eventos tromboembólicos precoces como observados em nosso caso<sup>6</sup>. Trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e trombose arterial envolvendo coronárias, artérias periféricas ou cerebrais podem ocorrer antes dos trinta anos<sup>5</sup>.

A patogênese da tendência trombofílica associada a esta entidade não está completamente estabelecida. Os mecanismos sugeridos para a lesão vascular induzida pela hiperhomocisteinemia incluem a hipersulfacção de proteoglicans do tecido conjuntivo, efeitos na agregação plaquetária, aumento de LDL (low density lipoprotein) e oxidação do LDL e lesão direta do endotélio.

A homocisteína atua como um composto bioquímico da família dos tióis. A redução dos tióis em baixa concentração forma radicais livres na presença de metais catalisadores, sendo nocivo ao ambiente celular. Em alta concentração, são oxidados às custas de trocas redutoras de outros componentes plasmáticos ou celulares, e esta interação pode ser citoprotetora na presença de glutathione ou nociva, modificando proteínas. A homocisteína e outros tióis reduzidos têm sido implicados na redução de dissulfetos de vários fatores da coagulação, induzindo diminuição da expressão da trombomodulina, alteração da atividade do tPA, aumento da afinidade da Lp(a) pela fibrina, piora da secreção do fator de von Willebrand, alteração do processamento do fator tecidual do endotélio, aumento da atividade do fator V e diminuição da atividade da antitrombina III, proteína C ou fator VII. Apesar da maioria desses efei-

tos terem sido estudados *in vitro*, a homocisteína parece estar relacionada a vários mecanismos protrombóticos<sup>7</sup>. A presença do fator V de Leiden tem sido relatada como fator coadjuvante nos eventos tromboticos associados a homocistinúria. A associação com tal enfermidade poderia explicar o fato de que apenas um terço dos pacientes com homocistinúria apresentam eventos tromboembólicos<sup>8,9</sup>.

O paciente em questão foi encaminhado para investigação ambulatorial de condições trombofílicas, uma vez que o evento trombotico recente pode prejudicar tal avaliação. O diagnóstico precoce de homocistinúria pode ser feito por "screening" neonatal, e o tratamento com piridoxina e dieta pobre em metionina deve ser iniciado precocemente pois há relatos de prevenção do retardo mental, das alterações do cristalino, das crises convulsivas e de retardo do aparecimento de eventos tromboembólicos em pacientes tratados<sup>6,10</sup>. Em nosso caso, apesar do diagnóstico tardio, a terapêutica com vitamina B6 foi instituída pois a literatura demonstra benefícios, principalmente quanto a prevenção da ocorrência de complicações tromboticas.

Concluímos que eventos tromboembólicos, como os observados no caso relatado, ilustram as complicações da hipermetioninemia e podem ser prevenidos ou adiados pela instituição precoce de terapêutica adequada<sup>6</sup>. O "screening" neonatal deveria portanto ser realizado de rotina no intuito de permitir a antecipação deste diagnóstico. A compreensão da patogênese dos eventos tromboembólicos associados à homocistinúria podem ajudar na definição dos riscos em pacientes não portadores de homocistinúria, porém com níveis aumentados de homocisteína plasmáticos.

## REFERÊNCIAS

1. Beltran-Blasco I. Trombosis venosas intracraneales. Rev Neurol (Barc) 1997;25:569-575.
2. Bousser MG, Chiras J, Sauron B, et al. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. Stroke 1985;16:199-213.
3. Cochran FB, Packman S. Homocystinuria presenting as sagittal sinus thrombosis. Eur Neurol 1992;32:1-3.
4. Kang H, Kim D, Yoon W. Superior sagittal sinus thrombosis with homocystinuria and deficiency of antithrombin III and factor VII: case report. Acta Neurochir 1998;140:196-198.
5. Cataneo M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombosis. Int J Clin Lab Res 1997;27:1139-1144.
6. Mudd H, Flemming S. The natural history of cystathione β synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37:1-31.
7. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. Clin Chem 1993;39:263-271.
8. Mandel H, Brenner B. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. N Engl J Med 1996;334:763-767.
9. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: plasma levels, disease and drug therapy. J Lab Clin Med 1989;114:473-501.
10. Palareti G, Salardi S. Blood coagulation changes in homocystinuria: effect of pyridoxine and other specific therapy. J Pediatr 1996;124:102-106.