

VASCULITE CEREBRAL E DOENÇA DE BASEDOW-GRAVES

Relato de dois casos

Maria Sheila Guimarães Rocha¹, Sônia Maria Dozzi Brucki², Ana Cláudia Ferraz³

RESUMO - *Objetivo*: Relatar dois casos de pacientes com vasculite cerebral associada à doença de Basedow-Graves. *Relato dos casos*: O primeiro é uma paciente de 22 anos de idade com quadro súbito de disartria e déficit motor em dimídio esquerdo. Ao exame clínico, apresentava taquicardia, exoftalmia bilateral e bócio difuso. Referia tratamento para hipertireoidismo há um mês. O segundo é uma paciente de 15 anos de idade, que apresentou quadro súbito de perda da consciência seguindo-se distúrbio de linguagem e déficit motor em hemicorpo direito. *Resultados*: Os exames de imagem revelaram áreas de lesão cerebral sugestivas de isquemia. Os estudos angiográficos cerebrais evidenciaram estenoses vasculares múltiplas compatíveis com arterite. Foram descartadas outras causas possíveis de vasculite cerebral. Os exames laboratoriais revelaram hipertireoidismo e presença dos anticorpos antimicrosômicos e antitireoglobulina. As duas pacientes receberam tratamento para o hipertireoidismo. *Conclusão*: A associação entre arterite cerebral e doença de Basedow-Graves sugere que possa existir um elo na patogenia das duas doenças através de mecanismo auto-imune comum a ambas.

PALAVRAS-CHAVE: vasculite cerebral, doença de Basedow-Graves.

Cerebral vasculitis and Basedow-Graves disease: report of two cases

ABSTRACT - *Objective*: To report two cases of patients with cerebral vasculitis and Basedow-Graves disease. *Case report*: Two young female patients presented at emergency with acute neurological picture of hemiparesis and speech distress. The first patient, 22 year-old, has been on clinical treatment for hyperthyroidism for one month. On clinical examination she had an elevated cardiac rate, bilateral exophthalmia and a diffuse goiter. On neurological examination we could observe a mild dysarthria and left hemiparesis. The second patient was a 15 year-old girl, who presented sudden conscious loss, aphasia and right hemiparesis. *Results*: CT scan and MRI showed areas of cerebral infarcts. Angiographic study showed multiple vascular stenosis similar to an arteritic angiographic pattern. Extensive medical and laboratorial workout disclosed no other risk factor for stroke or for nervous system vasculitis. The antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies were positive and thyroidian hormones confirmed hyperthyroidism. *Conclusion*: The concurrence of cerebral arteritis and Basedow-Graves' disease suggest a possible pathogenic link between Graves' disease and specific cerebral vascular disorders, possibly through a common autoimmune mechanism.

KEY WORDS: cerebral vasculitis, Basedow-Graves disease.

A vasculite é definida como uma doença inflamatória das artérias, veias ou ambas, de qualquer tamanho, que resulta em alterações estruturais das paredes dos vasos histologicamente comprovadas, e que frequentemente se fazem acompanhar de trombose e alguma evidência de lesão isquêmica dos tecidos a que servem¹⁻³.

O sistema nervoso central (SNC) pode ser alvo de uma variedade de vasculites, a maioria associada com uma doença sistêmica. A ocorrência concomitante

de arterite cerebral e várias doenças infecciosas sistêmicas e primárias do SNC, bem como com vasculites sistêmicas de etiologia imunológica, doenças reumatológicas e neoplásicas, é amplamente conhecida¹⁻³. No entanto, a associação de arterite cerebral com a doença de Basedow-Graves, doença com fisiopatogenia imunológica comprovada, foi raramente descrita até o momento, sendo desconhecido o mecanismo pelo qual a arterite cerebral vem a se desenvolver.

Serviço de Neurologia Clínica do Hospital Santa Marcelina (HSM), São Paulo SP, Brasil: ¹Doutora em Medicina, Chefe do Serviço de Neurologia Clínica do HSM; ²Doutora em Medicina; ³ Mestre em Neurologia.

Recebido 29 Maio 2001, recebido na forma final 27 Julho 2001. Aceito 3 Agosto 2001.

Dra. Maria Sheila Guimarães Rocha – Rua Gandavo 100/111 – 04023-000 – São Paulo, SP – Brasil. E-mail: msrocha@uol.com.br

Relatamos dois casos de acidente vascular cerebral decorrente de arterite cerebral em pacientes jovens e portadoras da doença de Basedow-Graves, em vigência de hipertiroidismo clínico e laboratorial. Discutimos os mecanismos fisiopatogênicos que possam estar envolvidos no desencadeamento da lesão arterial cerebral observada.

CASOS

Caso 1 - Mulher de 22 anos de idade, natural e procedente de São Paulo. A paciente foi admitida no pronto-socorro do Hospital Santa Marcelina com quadro de diminuição da força muscular no dimídio esquerdo, dificuldade para falar e cefaléia desde há 12 horas. Referia antecedente de hipertiroidismo diagnosticado há aproximadamente um mês, com tratamento clínico regular com Propranolol® 80 mg/dia e Propiltiouracil® 600 mg/dia. Negava etilismo, tabagismo e quaisquer outras doenças. No exame físico geral, chamaram a atenção a taquicardia (FC: 140 bpm), a exoftalmia bilateral e o bócio tiroídiano difuso, não doloroso, de aproximadamente 15 cm de diâmetro e não aderido a planos profundos. O exame neurológico revelou uma paciente consciente, orientada e com hemiparesia esquerda, com predomínio bráquio-facial (Grau II MSE; Grau IV MIE). Sensibilidade preservada, reflexos normais e ausência de sinais de irritação meníngea. A tomografia de crânio (TC) contrastada mostrou área hipodensa temporoparietal direita permeada por circulação de luxo (Fig 1-A). A ressonância magnética (RM) de encéfalo evidenciou imagem temporoparietal direita com sinal isointenso em T1 e hiperintenso em T2, realçando-se intensamente após a injeção de gadolínio (Fig 1-B). A RM de órbitas mostrou espessamento do músculo reto lateral

esquerdo, medindo 0,8 cm no diâmetro transverso. O ecocardiograma transtorácico foi considerado normal para a idade e para o biotipo. Após investigação cardiológica para descartar etiologia cárdio-embólica do acidente vascular cerebral apresentado, foi realizado estudo angiográfico que evidenciou volumoso bócio cervical-torácico evidenciado por intenso realce com contraste (Fig 1-D), estenoses segmentares envolvendo os segmentos supra-clinóideos das carótidas internas (à direita - estenose > 95% e à esquerda -estenose 60%), estenose da origem da artéria cerebral média esquerda de 50% e oclusão proximal da artéria cerebral média direita (Fig 1-C). Foram afastadas outras causas de arterite cerebral (Tabela 1). A paciente recebeu tratamento medicamentoso com Propiltiuracil® na dosagem de 600 mg/dia e Propranolol® 120 mg/dia para o hipertiroidismo e evoluiu com melhora progressiva do déficit neurológico.

Caso 2 - Mulher de 15 anos de idade, apresentou quadro súbito de perda da consciência seguindo-se distúrbio de linguagem e déficit motor em hemicorpo direito. O exame neurológico evidenciava hemiparesia direita com predomínio bráquio-cefálico e afasia de Broca. Evoluiu com melhora dos déficits, persistindo discreto déficit motor à direita e leve dificuldade de fala. A TC mostrava área hipodensa em giro frontal inferior, região da ínsula, estendendo-se até cabeça do núcleo caudado e cápsula interna à esquerda, além de pequena área em cunha em lobo parietal esquerdo (Figs 2-C e D). Tais áreas foram interpretadas como sendo áreas de infarto cerebral. O estudo angiográfico mostrou estenoses múltiplas no segmento supra-clinóideo da artéria carótida interna esquerda, estenose do segmento M1 da artéria cerebral média do mesmo lado e ausência de opacificação da maioria das

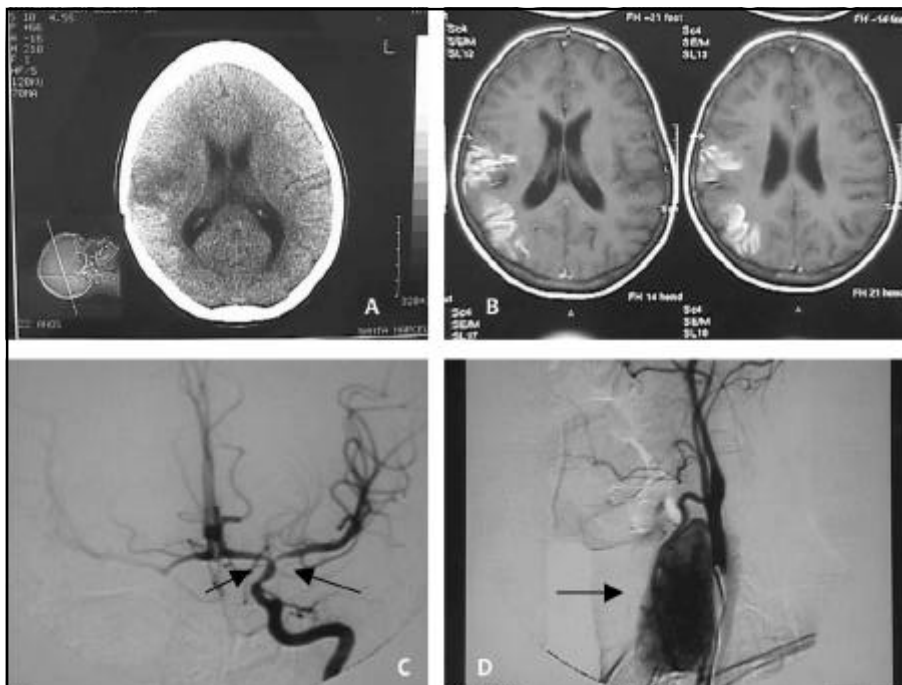


Fig 1. Caso 1. A: Tomografia de crânio - lesão isquêmica temporoparietal direita. B: Ressonância nuclear magnética - lesão isquêmica com circulação de luxo. C: Angiografia cerebral - estenoses segmentares da carótida interna, origem da cerebral média esquerda, cerebral anterior e oclusão da artéria cerebral média direita. D: Angiografia cerebral - intensa contrastação do bócio tiroídiano.

Tabela 1. Exames laboratoriais dos pacientes.

	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina	11,9 g/dl	13,4 g/dl
Hematocrito	36,3%	37,7%
Glóbulos brancos	5900 u/l	6500 u/l
Velocidade de hemossedimentação	40 mm	50 mm
Plaquetas	163000 u/l	284000 u/l
Perfil lipídico	Normal	Normal
Prova de falcização	Negativa	Negativa
Eletroforese de hemoglobina	Normal	Normal
VDRL	Negativo	Negativo
Anti-HIV	Negativo	Negativo
Proteína C reativa	< 6	< 6
Fator reumatóide	< 20	< 20
ASLO	< 200	< 200
Fator Anti-núcleo	Negativo	Negativo
Anti-DNA	Negativo	Negativo
Anticorpos anti-fosfolípidos	Negativos	Negativos
Dosagens de complemento: C ₃ e C ₄	Normais	Normais
Células LE	Negativa	Negativa
Coagulograma	Normal	Normal
Bioquímica sanguínea	Normal	Normal
Eletroforese de proteínas	Normal	Normal
T ₃ - triiodotironina	233 µg/dl	466 (Ref.: 50 – 210 µg/dl)
T ₄ - tiroxina	23,4 µg/dl	22,3 (Ref.: 4,5 – 13 µg/dl)
TSH ultra-sensível	< 0,03 µg/dl	< 0,03 (Ref.: 0,5 – 4,2 µg/dl)
Anticorpos antitreoglobulina	1/400	Negativo
Anticorpos Antimicrosossomais	1/409.600	1/400.000
Ecocardiograma	Normal	Normal

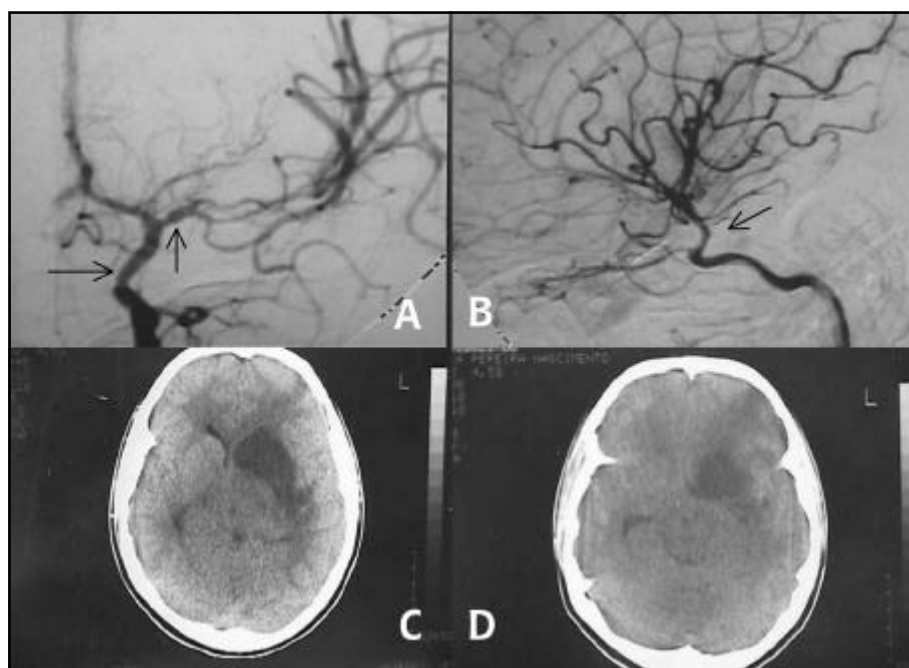


Fig 2. Caso 2. A e B: Angiografia cerebral – estenose da carótida interna no segmento supra-clinóideo e do segmento M1 da artéria cerebral média esquerda. C: Tomografia de crânio - lesão isquêmica região da insula, lentiforme, caudado e cápsula interna à esquerda. D: Lesão isquêmica frontal inferior esquerdo.

Tabela 2. Doença cerebrovascular associada a vasculite cerebral e doença de Basedow-Graves, na literatura.

Caso	Idade	Sexo	Vasculite	Referência
1	26	Feminino	Padrão moyamoya	Kushima et al., 1991 ¹⁰
2	22	Feminino	Padrão moyamoya	Kushima et al., 1991 ¹⁰
3	28	Feminino	Padrão moyamoya e Estenose da carótida interna extracraniana	Liu et al, 1993 ¹¹
4	24	Feminino	Padrão moyamoya	Tendler et al., 1997 ¹²
5	35	Feminino	Padrão moyamoya	Tendler et al., 1997 ¹²
6	19	Feminino	Estenose do segmento terminal da carótida interna bilateral	Wakamoto et al., 2000 ¹³
7	24	Masculino	Trombose seio sagital superior	Siegert et al., 1995 ¹⁴
8	32	Feminino	Trombose seio sagital superior	Siegert et al., 1995 ¹⁴

artérias lenticulo-estriadas, também à esquerda (Figs 2-A e B). Como apresentava sinais clínicos de disfunção tiroideana, tais como tremor fino de extremidades e bócio difuso, foram solicitadas dosagens de hormônios tiroideanos e pesquisa de anticorpos antitireóide (Tabela 1), além da investigação laboratorial habitual para acidente vascular cerebral em pacientes jovens. Confirmado o hipertireoidismo e afastadas outras causas possíveis para a arterite cerebral, a paciente recebeu tratamento clínico medicamentoso através do uso de Propiltiuracil na dose diária de 450 mg via por oral. Em acompanhamento ambulatorial, observou-se gradual melhora do quadro neurológico.

DISCUSSÃO

O envolvimento do SNC nas vasculites sistêmicas é bastante variável e imprevisível. A frequência com que ocorre varia largamente de acordo com a doença subjacente, podendo surgir em 25 a 50% dos pacientes com poliarterite nodosa⁴, em 11 a 44% dos pacientes portadores de granulomatose de Wegener⁵ e em 25 a 75% dos portadores de lupus eritematoso sistêmico, sendo que destes, 30% estão relacionados a uma vasculopatia não inflamatória e apenas 12,5% à vasculite verdadeira⁶. A vasculite cerebral ocorre menos frequentemente em outras doenças sistêmicas de fisiopatogenia imunológica, como doença de Behçet, síndrome de Henoch-Schönlein, angéite de Churg-Strauss, artrite reumatóide, esclerodermia, sarcoidose, síndrome de Sjögren, policondrite recorrente, colite ulcerativa, entre outras^{2,7-9}.

A ocorrência de vasculite cerebral em pacientes portadores da doença de Basedow-Graves foi raramente descrita até este momento. Encontramos na literatura revisada oito casos relatados de pacientes com diagnóstico da doença de Basedow-Graves e

vasculite cerebral com possível associação etiológica entre as duas situações. Destes, seis casos foram referidos como arterite cerebral com o padrão radiológico da doença de moyamoya¹⁰⁻¹³ e outros dois casos de vasculite causando trombose de seio sagital superior¹⁴ (Tabela 2). Nos casos que relatamos, o aspecto radiológico apresentado, apesar de sugestivo da doença de moyamoya, não nos permite denominar as alterações observadas como próprias da doença, considerando as múltiplas estenoses bilaterais da carótida e seus principais ramos^{15,16}, bem como a ausência da rede fina de vasos colaterais na base do crânio.

Além dos casos de vasculite cerebral associada à doença de Basedow-Graves já descritos, encontramos relatos de casos de vasculite sistêmica, mais precisamente casos de arterite de células gigantes^{17,18} e poliarterite nodosa^{19,20}, possivelmente associados a esta doença. Diante da descrição na literatura de vasculite cerebral e sistêmica em pacientes com a doença de Basedow-Graves, e frente aos casos aqui por nós relatados, passamos a considerar a possibilidade de que o processo imunopatogênico responsável pelas manifestações clínicas da doença de Basedow-Graves esteja envolvido no desencadeamento do processo inflamatório vascular, cerebral ou sistêmico.

A doença de Basedow-Graves é uma desordem autoimune caracterizada pela presença de hipertireoidismo com bócio difuso, oftalmopatia e dermatopatia. É doença relativamente frequente que ocorre em qualquer idade, predominantemente entre a terceira e quarta décadas e é mais encontrada nas mulheres. A sua causa é desconhecida, mas o papel

do sistema imune na sua fisiopatogenia encontra-se bem definido. As alterações imunológicas já definidas são: a produção de auto-anticorpos contra antígenos tireoidianos que estimulam a atividade celular tireoidiana e deslocam a ligação do hormônio estimulante da tireóide (TSH), produzindo o hipertireoidismo clínico; e a liberação de citocinas pelos linfócitos T, que está relacionada à reação inflamatória com proliferação de fibroblastos e com a produção de glicosaminoglicanos, envolvidos na oftalmopatia. Observa-se ainda a ativação de antígenos da classe dois de histocompatibilidade na superfície das células tireoidianas²¹.

Em condições normais, a barreira hemato-encefálica possui junções estreitas entre as células endoteliais vizinhas que apresentam mínima pinocitose, dificultando a difusão transcelular ou paracelular de moléculas livres através do endotélio capilar. Esta característica lhe confere a capacidade de prevenir o comprometimento precoce do SNC em vigência de processos inflamatórios sistêmicos^{1,22}.

A ativação imunológica requer a interação de auto-antígenos específicos, habitualmente um antígeno celular da classe dois de histocompatibilidade (MHC), com uma célula T específica para este antígeno^{1,23}. Esta interação leva a uma proliferação de células T do tipo CD4⁺ e CD8⁺ citotóxicas, que, junto com a expressão dos antígenos leucocitários humanos, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral, e a ação do fator de ativação plaquetária, contribuem para a resposta imune celular contra epítopes presentes tanto no nervo periférico como nos vasos do cérebro^{1,9,23}. Habitualmente este evento é transitório e bem regulado, mas quando persistente pode acarretar endurecimento do vaso, vasoespasmo, trombose e hemorragia. As citocinas e outras moléculas intrínsecas e difusíveis também contribuem para a modulação do tono vascular, importante determinante do fluxo sanguíneo. As duas moléculas intrínsecas com função mais proeminente na vasoconstricção e vasodilatação são a endotelina e o óxido nítrico, ambas com efeitos tanto autócrinos como parácrinos intimamente relacionados ao sistema imune. As linfocinas são os maiores indutores da síntese de óxido nítrico, que por sua vez modula a resposta imune^{22,23}.

As células endoteliais presentes nos vasos sanguíneos possuem papel importante na fisiopatologia da inflamação vascular observada nas arterites devido às suas interações com os elementos do sistema imune já citados. Desta forma, as células endoteliais

do cérebro podem se tornar alvo da lesão vascular mediada por alterações imunológicas. Além deste mecanismo, a patogênese da vasculite cerebral pode ainda estar relacionada à deposição passiva de imunocomplexos ou à presença de auto-anticorpos, que isoladamente ou em conjunto podem desencadear a lesão vascular^{1,2}.

É possível que o elo entre a arterite cerebral e a doença de Basedow-Graves seja constituído de fato pelas alterações imunológicas observadas nesta última, ou seja, presença de auto-anticorpos, produção de citocinas e ativação dos antígenos da classe dois de histocompatibilidade. Estas alterações são as mesmas responsáveis pelo desencadeamento das vasculites de forma geral, como discutido acima, explicando assim a interação das duas situações patológicas.

Outro mecanismo fisiopatogênico foi proposto por Kushima et al.¹⁰. O autor propõe que os acidentes cerebrovasculares observados nos pacientes com a doença de Basedow-Graves estejam associados às alterações hemodinâmicas provocadas pelo hipertireoidismo e pelo aumento da sensibilidade do sistema nervoso simpático provocada pelos hormônios tireoidianos, o que contribuiria para as alterações patológicas observadas nas carótidas e aceleraria a formação de novos vasos cerebrais, como é descrito na doença de moyamoya¹⁶. Vale salientar que a exposição constante das células endoteliais às forças mecânicas geradas pelo hiperfluxo sanguíneo resulta em profundo impacto na estrutura e na função do endotélio, provocando alterações no estado eletrofisiológico e biomecânico endotelial a partir da ativação dos mecanismos endoteliais de inflamação, como as moléculas de adesão que medeiam a interação das células endoteliais com os monócitos, os peptídeos quimiotáticos monocitários e a síntese de óxido nítrico²⁴. Desta forma, haveria o desencadeamento de uma reação inflamatória local levando à vasculite cerebral e eventualmente à isquemia.

Qualquer que seja o mecanismo, hemodinâmico, imunológico ou misto, envolvido na gênese da vasculite cerebral na vigência da doença de Basedow-Graves, é interessante notar que esta manifestação tem sido raramente descrita, apesar da doença de Basedow-Graves ser relativamente frequente. A explicação pode estar na proteção fornecida pela barreira hemato-encefálica, na predisposição genética individual ou ainda na falta de investigação diagnóstica sistemática dos pacientes portadores da doença, visando à detecção precoce da vasculite, cerebral ou sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. Younger DS, Kass RM. Vasculitis and the nervous system: historical perspectives and overview. *Neurol Clin* 1997; 15:737-758.
2. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin* 1997; 15:805-819.
3. Coyle PK, Gerber O, Roque C. Vasculitis owing to infection. *Neurol Clin* 1997; 15:903-926.
4. Travers RL, Allison DJ, Brettle RP. Poliarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:184-199.
5. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33:4-9.
6. Lie JT, Kobayashi S, Tokano Y. Systemic and cerebral vasculitis coexisting with disseminated coagulopathy in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2173-2176.
7. Lie JT. Angiitis of central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:36-45.
8. Sigal LH. The neurologic presentation of vasculitis and rheumatologic syndromes: a review. *Medicine* 1987;66:157-180.
9. Moore P. Immune mediated neurovascular disease. In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds). *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press, 1997:376-380.
10. Kushima K, Satoh Y, Ban Y, Taniyama M, Ito K, Sugita K. Graves' thyrotoxicosis and moyamoya disease. *Can J Neurol* 1991;18:140-142.
11. Liu JS, Juo SH, Chen WH, Chang YY, Chen SS. A case of Graves' disease associated with intracranial moyamoya vessels and tubular stenosis of extracranial internal carotid arteries. *J Formos Med Assoc* 1994;93:806-809.
12. Tendler BE, Shoukri K, Malchoff C, et al. Concurrence of Graves' disease and dysplastic cerebral blood vessels of the moyamoya variety. *Thyroid* 1997;7:625-629.
13. Wakamoto H, Ishiyama N, Miyazaki H, Shinoda A, Tomita H. The stenosis at the terminal portion of the internal carotid artery improved after initiation of antithyroid therapy: a case report. *No Shinkei Geka* 2000; 28:379-383.
14. Siegert CEH, Smelt AHM, Bruin TWA. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis: possible association in two cases. *Stroke* 1995; 26:496-497.
15. Fukushima T. Surgical aspects of moyamoya disease. In: Welch KMA, Caplan LR; Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds). *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press, 1997:586-590.
16. Natori Y, Ilkezaki K, Matsushima T, Fukui M. 'Angiographic moyamoya': its definition, classification and therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99(Suppl 12):168-172.
17. Bertola G, Torchio G, Bocchia M, Meregalli M, Santangelo M. Arterite temporale associata ad ipertiroidismo e complicata da angina pectoris: presentazione di un caso. *Minerva Méd* 1996;87:105-108.
18. Nicholson GC, Gutteridge DH, Carrol WM, Armstrong BK. Autoimmune thyroid disease and giant cell arteritis: a review, case report and epidemiological study. *Aust NZ J Med* 1984;14:487-490.
19. Boutin J, Cornec A, Chevrant-Breton J, Almange C, Guerin D. Hyperacute periarteritis nodosa complicating Basedow's disease. *Sem Hop* 1978; 54:1430-1432.
20. Guillevin L, Krivitzky A, Rouby JJ, et al. Périartérite noueuse mortelle au décours d'une maladie de Basedow. *Sem Hop Paris* 1980; 56:1877-1878.
21. Baker JR. Endocrine diseases. In Stites DP, Terr AI, Parslow TG (eds). *Basic and clinical immunology*. 8.Ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc., 1994:417-418.
22. Pardrige WM. Blood-brain barrier transport mechanisms. In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds). *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press, 1997:21-25.
23. Griffin JW, George R, Ho T. Macrophage systems in peripheral nerves: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:553.
24. Feuerstein G. Inflammatory mediators in brain microvessels. In Welch KMA, Caplan LR; Reis DJ, Siesjö BK, Weir B (eds). *Primer on cerebrovascular diseases*. San Diego: Academic Press, 1997:220-222.