

NECROSE CEREBELAR EXTENSA NA ANEMIA FALCIFORME

RELATO DE UM CASO

LUCIANO DE SOUZA QUEIROZ *
ATHANASE BILLIS *

Distúrbios neurológicos são relativamente frequentes na anemia falciforme^{20,29}, variando a incidência desde 8%^{15,22} até 40%²⁶, em diferentes casuísticas. Portnoy e Herion²⁸ observaram sinais e/ou sintomas neurológicos em 23 dentre 89 pacientes homozigotos para anemia falciforme, e ressaltaram a elevada incidência de hemiplegia (15 casos). Revendo a literatura em língua inglesa sobre drepanocitose, estes autores encontraram 64 relatos de pacientes presumivelmente homozigotos, nos quais os distúrbios neurológicos mais frequentes foram: estupor e coma (48 casos), hemiplegia (27 casos), crises convulsivas (26 casos) e sinais meníngeos (15 casos). Contudo, é baixa a letalidade destas complicações e geralmente rápida a sua reversão, embora as recidivas sejam usuais^{113,15}. Assim, os estudos neuropatológicos na drepanocitose são escassos.

Lesões extensas do cerebelo ocorrem só excepcionalmente na anemia falciforme. Tori³¹ menciona apenas um paciente com infarto no hemisfério cerebelar direito, sem outros detalhes. Nos casos de Connell,¹² Wertham e col.³² e Wolman e Hardy³³, as necroses cerebelares assumiam pequena dimensão, estando sempre associadas a lesões semelhantes ou mais extensas¹² em outras áreas do neuroeixo. Fischer e col.¹⁸ descreveram um paciente de cor negra, com prova de falcização positiva e que apresentou sintomas bulbares e cerebelares. Estes regrediram espontaneamente, e foram interpretados como consequentes a distúrbio circulatório passageiro na artéria vertebral. Recentemente, Arnow e col.³ observaram infarto cerebelar em um paciente com anemia falciforme, atribuído a intoxicação salicílica.

O presente caso parece-nos ser o primeiro da literatura brasileira com extensa necrose da córtex cerebelar devida à anemia falciforme.

OBSERVAÇÃO

A.A., com 6 meses de idade, sexo masculino, cor parda, foi admitido à enfermaria de Pediatria em 09-02-1977, com diarreia, irritabilidade, recusa alimentar e febre havia 3 dias. O exame físico mostrou criança acentuadamente distrófica, pesando 3.670 g e medindo 55 cm. Mostrava-se desidratada, com hiperemia e hipertrofia das amígdalas, pulmões limpos, e ausência de alterações em outros aparelhos. Foram feitos os diag-

Do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Prof. J. Lopes de Faria); *Prof Assistente.

nósticos de gastroenterocolite aguda, desidratação (grau I/II) e desnutrição. Um hemograma revelou hemoglobina 8,0 g/100 ml e hematócrito 28%, com acentuada hipocromia e moderada anisocitose. No dia 12-02 foi diagnosticada meningite aguda (irritabilidade, queda no estado geral, nistagmo horizontal, hemograma com leucocitose e desvio à esquerda; Líquido cefalorraqueano com 230 leucócitos por mm³, sendo 47% de neutrófilos). No dia 13-03 o paciente apresentou choque séptico, o que exigiu heparinização e correção do equilíbrio hidreletrolítico. A evolução foi boa e a amostra de líquido cefalorraqueano colhida em 16-02, mostrou-se normal. No dia 17-02 a criança estava em regular estado geral, quando voltou a apresentar febre (37,8°C) e diarreia. Nos dias subsequentes até o óbito manteve picos febris de até 38,6°C. Em 20-02 notou-se um abscesso retroauricular no couro cabeludo à E, que foi drenado, e uma lesão ulcerada, com supuração, na região inguinal D, sem envolver a articulação coxo-femural. O LCR colhido no dia do óbito revelou 50 leucócitos por mm³, dos quais 22% eram neutrófilos. A ausculta pulmonar manteve-se normal até poucas horas antes do óbito, quando se notaram estertores crepitantes em ambas as bases. Parada cárdio-respiratória irreversível em 21-02-1977.

Antecedentes pessoais — Gestação a termo e parto normal. Peso ao nascimento 3.400 g. Apgar imediato 9; Apgar aos 5 minutos 10. Esteve internada aos 40 dias de idade, quando foram feitos os diagnósticos de desnutrição calórico-protéica por erro alimentar, gastroenterocolite aguda, desidratação de I grau, dermatite amoniacal e impetigo. O hemograma na ocasião mostrava hemoglobina 9,3 g/100 ml. e hematócrito 32%, moderada hipocromia e discretas anisocitose e poiquilocitose. Após 18 dias de internação recebeu alta em boas condições.

Antecedentes familiares — A mãe, de cor negra, 22 anos, refere crises convulsivas generalizadas desde os 12 anos; teve várias crises durante a gravidez sem ter tomado qualquer medicação anticonvulsivante. Uma irmã do paciente, com 4 anos de idade, não fala e escuta pouco.

Necropsia (A. 42/77) — Lactente do sexo masculino, de cor parda, pesando 4.450 g e medindo 55 cm., em mau estado de nutrição. Ausência de icterícia e de edema das extremidades. Os pulmões pesaram em conjunto 110 g., apresentaram tonalidade arroxeada, eram armados, não crepitantes e com áreas endurecidas difusamente esparsas; na superfície de corte, as áreas endurecidas apresentavam-se de tonalidade vermelha muito escura; à raspagem, obteve-se regular quantidade de líquido avermelhado não espumoso. O coração pesou 35 g. e mostrava apenas moderada dilatação global das cavidades. O fígado pesou 200 g. e mostrava intensa esteatose difusa na superfície de corte. O baço pesou 29 g., obtendo-se escassa polpa à raspagem da superfície de corte. O exame histopatológico revelou broncopneumonia bilateral e intensa esteatose macrofocilar difusa do fígado.

Exame neuropatológico — O encéfalo pesou 510 g após fixação em formol a 20%. Notava-se hemorragia subaracnóidea bilateral laminar nos lobos frontais e parietais, recobrando área de 5 x 6 cm. Ausência de exsudato na leptomeninge. Os cortes dos hemisférios cerebrais e do tronco encefálico não revelaram áreas de necrose ou outras alterações. Porém, ambos hemisférios cerebelares, em sua face inferior, mostravam edema, petéquias e consistência diminuída, sugerindo necrose recente. Na face superior, as folhas tinham aspecto e consistência normais. Ao corte, havia edema e petéquias na metade inferior de ambos os hemisférios cerebelares, sendo a metade superior dos mesmos e o vermis essencialmente normais.

O exame histopatológico revelou extensa necrose recente do córtex cerebelar na metade inferior dos hemisférios, com frequentes pequenas hemorragias intraparenquimatosas e subpiais (Figs. 1 e 2). As hemácias extravasadas, em sua grande maioria, tinham forma de foice. (Fig. 3) Tal aspecto era muito proeminente em todas as hemorragias do cerebelo, porém ocorria com menor frequência dentro dos vasos na área necrótica. Na face superior dos hemisférios cerebelares, onde não havia alteração macroscópica, notava-se necrose recente de algumas células de Purkinje isoladas, com fagocitose de seus dendritos por células grânulo-adiposas. Os neurônios do núcleo denteado mostravam apenas picnose nuclear.

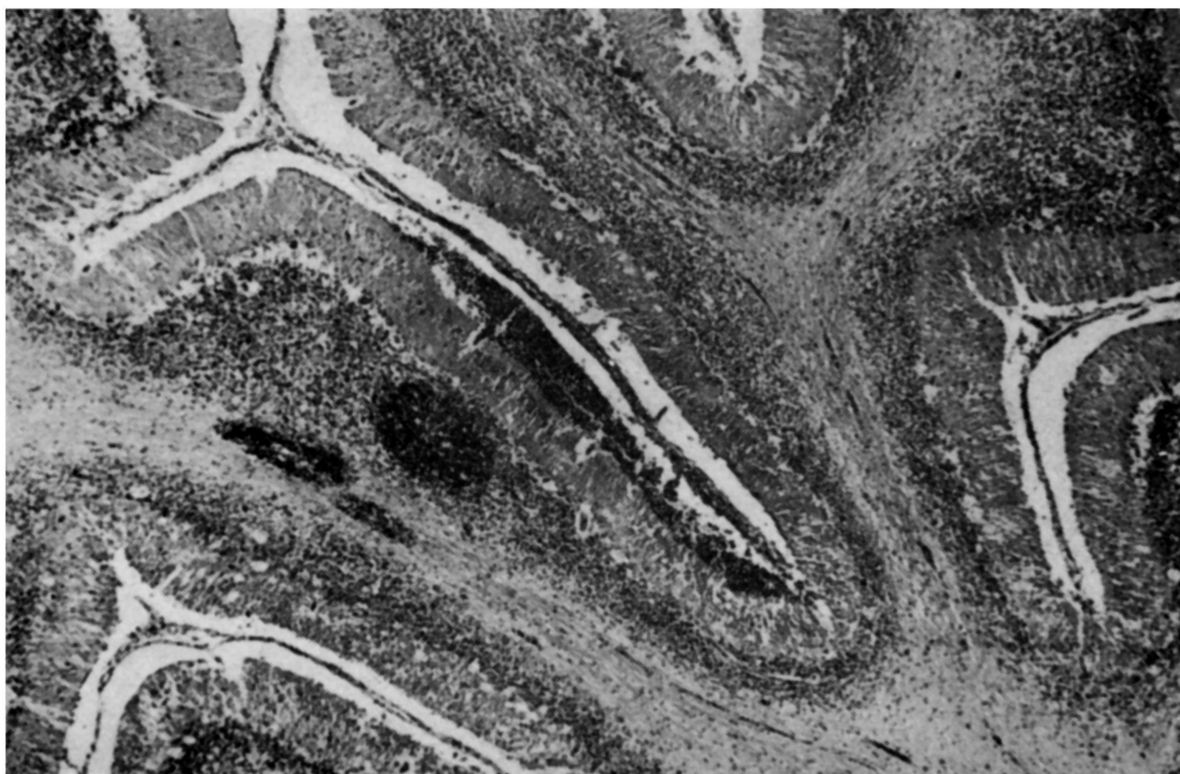


Fig. 1 — Caso A.A. Face inferior dos hemisférios cerebelares, com necrose recente. Hemorragias petequiais subpiaais e intraparenquimatosas. (HE x 30)

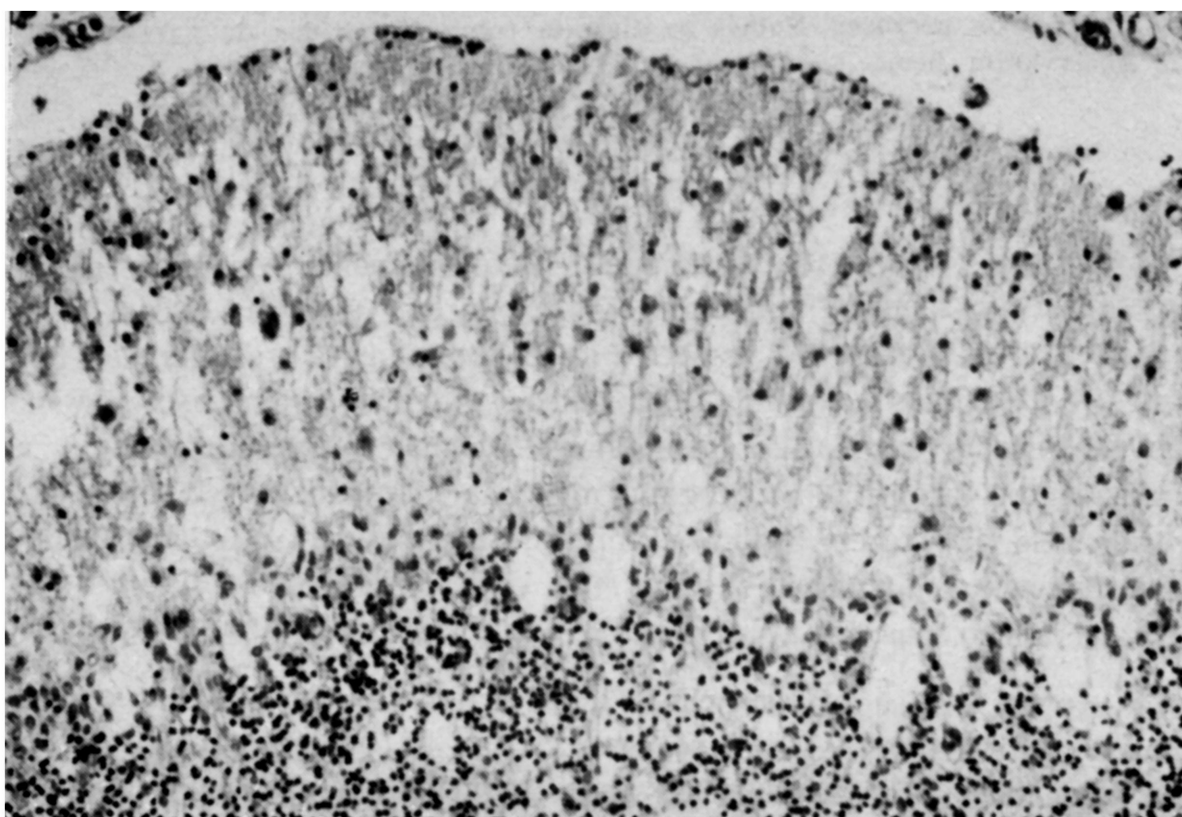


Fig. 2 — Caso A.A. Detalhe da fig. 1. Desaparecimento total das células de Purkinje. Numerosos macrófagos na camada molecular (HE x 170)

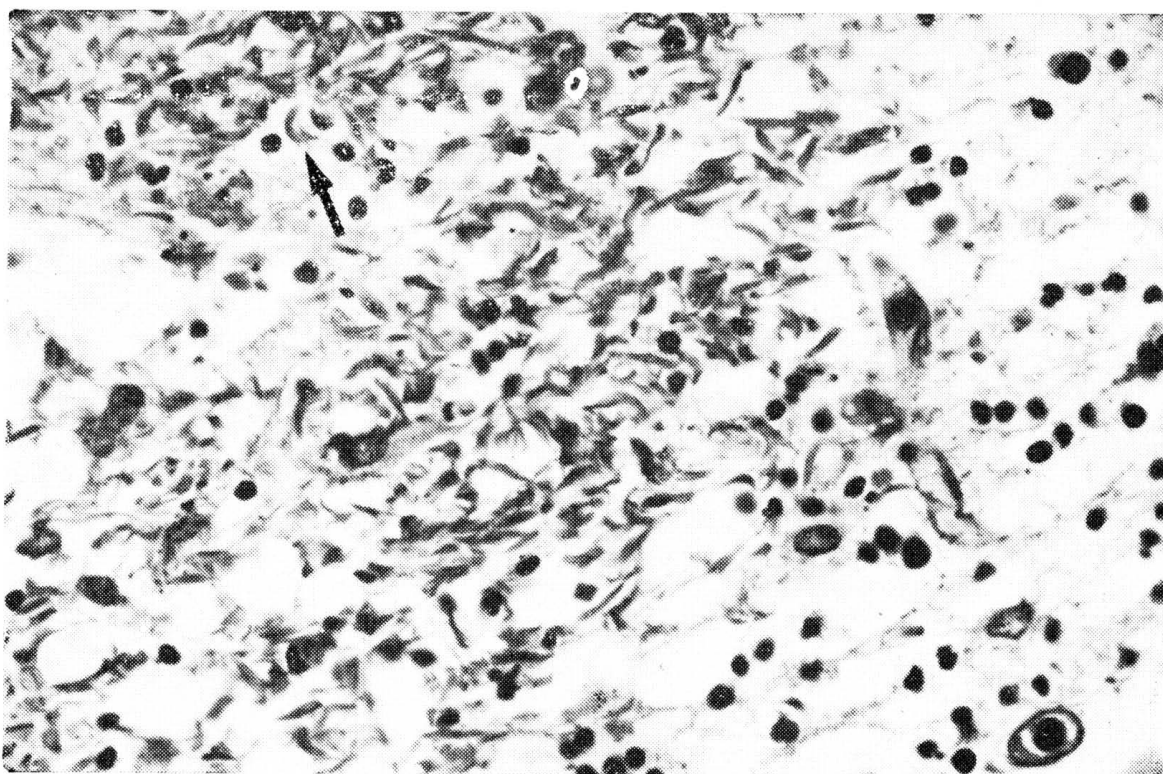


Fig. 3 — Caso A.A. Hemorragia petequial na camada granulosa, na região necrótica. As hemácias são alongadas, de extremidades afiladas. A seta indica uma hemácia com a típica forma em foice (HE x 500).

No córtex cerebral havia hemorragia subaracnóidea recente, mas só muito raras hemácias estavam falcizadas na área da hemorragia. Em todos os outros cortes examinados (hipocampos D. e E., córtex insular, claustrum, núcleo lentiforme e medula oblonga) não havia necrose. Notava-se discreta congestão difusa do parênquima, porém não se observaram hemácias falcizadas no interior de vasos.

COMENTARIOS

A alteração neuropatológica mais frequentemente descrita na anemia falciforme é o ingurgitamento de capilares cerebrais com hemácias falcizadas^{8,10,12,16,20,23,24,32,33}, aspecto este que poderia resultar de fenômeno agônico^{20,21}. Atribue-se grande importância diagnóstica à observação de hemácias falciformes em cortes histológicos^{4,6,9,12,14,32}, havendo mesmo autores que consideram tal achado patognomônico da drepanocitose¹⁰. A falcização, favorecida pela fixação em formol, é impedida por fixadores contendo substâncias oxidantes, como o líquido de Zenker^{14,19}. Em nosso paciente, foi o encontro de hemácias falcizadas na área necrótica cerebelar que permitiu o diagnóstico.

Na extensa revisão bibliográfica de Portnoy e Herion²⁸, o encéfalo foi examinado anátomo-patologicamente em 25 dos 64 pacientes homozigotos para anemia falciforme. Os diagnósticos mais frequentes foram: múltiplos pequenos infartos (12 casos), infarto anêmico (3 casos), trombose em um vaso calibroso (3 casos), hemorragia intracerebral (3 casos), hemorragia subaracnóidea (2 casos) e cérebro normal (2 casos).

Áreas pequenas ou extensas de necrose anêmica são, efetivamente, os achados mais importantes nos encéfalos de pacientes com anemia falciforme ^{8,12,20,23,24,32,33}, sendo o córtex cerebral a área mais frequentemente atingida ^{15,24,32}. Oclusões de grandes vasos cerebrais têm sido por vezes demonstradas, tanto anatômica como angiograficamente ^{7,12,13,25,30}. Stockman e col.³⁰, em estudo arteriográfico de 7 pacientes com deficit neurológico devido à drepanocitose, demonstraram oclusão parcial ou total de grandes vasos cerebrais em 6 casos. Contudo, em muitos casos não se encontra obstrução vascular ^{17,23,33}, permanecendo obscuro o mecanismo da necrose. Baird e col.⁵ sugerem que a oclusão de pequenos vasos cerebrais por eritrócitos falcizados possa causar infarto e hemorragia. Kimmelstiel ²³ admite a ocorrência de vasospasmos, que poderiam provocar infartos anêmicos sem trombose demonstrável. A tais espasmos seguir-se-ia estase, com ingurgitamento capilar por hemácias falcizadas.

As hemorragias intracranianas, embora mais raras que os infartos, merecem também atenção nos pacientes com drepanocitose. As hemorragias subaracnóideas são as mais comuns ^{1,2,8,16,20}, porém de origem e mecanismo discutidos ^{1,20}. Mais raramente, as hemorragias podem ser intracerebrais ^{1,16} subdurais ^{1,8} ou extradurais ¹.

Em nosso paciente, a causa de morte foi broncopneumonia bilateral, associada a distrofia alimentar e distúrbios hidreletrolíticos. Nenhum sinal clínico sugestivo de drepanocitose foi encontrado, e assim não se efetuaram testes hematológicos para pesquisa desta doença. Aliás, a anemia falciforme só raramente determina manifestações clínicas no primeiro ano de vida, e excepcionalmente no primeiro semestre ¹¹. Porter e Thurman ²⁷, estudando 64 casos diagnosticados no primeiro ano de vida, observaram apenas um paciente com evidência de lesão cerebral. No presente caso, o extenso infarto cerebelar manteve-se clinicamente silencioso, o que é compreensível, especialmente em virtude da baixa idade.

A patogênese da extensa lesão cerebelar em nosso paciente é problemática. Os exames macro e microscópicos do encéfalo não demonstraram oclusões de vasos calibrosos ou de capilares. Ingurgitamento capilar também estava ausente, o que coincide com a experiência de Jenkins e col.²¹. Os eritrócitos falcizados mostravam-se muito menos numerosos nos capilares que nas hemorragias petequiais. Hemorragia subaracnóidea como a observada em nosso paciente, extensa e bilateral, tem sido não raro descrita na anemia drepanocítica ^{1,8,20}.

Apesar do mecanismo íntimo da necrose ser obscuro, admite-se que certos fatores favorecem a falcização, e alguns destes estiveram presentes em nosso caso. Assim, a anóxia produzida pela broncopneumonia bilateral provavelmente facilitou a falcização. Estados infecciosos e febre (que, no nosso paciente, atingiu 38,6°C) também aceleram aquele fenômeno ^{2,20,28}. Portnoy e Herion ²⁸ encontraram febre como um fator relacionado ao incidente neurológico em 20% dos casos da literatura; porém, em 27% dos pacientes, nenhum elemento desencadeante pôde ser detectado. Consideramos, por outro lado, improvável que a necrose cerebelar tenha resultado do estado de choque. Falam contra esta possibilidade a extensão da necrose, situada fora das áreas de nutrição crítica, e a ausência de lesões semelhantes nos hipocampus e no córtex cerebral.

RESUMO

É relatado o caso de um paciente de 6 meses de idade, de cor parda, internado por gastroenterocolite aguda, desnutrição e desidratação. Apesar do tratamento, a criança apresentou septicemia, com picos febris de até 38,6°C, vindo a óbito no 12º dia de internação. Na necrópsia, além de broncopneumonia bilateral, observou-se hemorragia subaracnóidea fronto-parietal bilateral e extensa necrose recente da face inferior de ambos hemisférios cerebelares. Estes achados neuropatológicos foram clinicamente silenciosos. Ao exame histopatológico, nas áreas de necrose cerebelar, observaram-se numerosas hemácias falcizadas em hemorragias petequiais e, em menor quantidade, no interior de capilares.

O interesse do presente caso prende-se à extrema raridade das necroses cerebelares na anemia falciforme. O mecanismo patogénico da necrose não ficou claro visto que não foram encontradas trombozes em artérias ou capilares. Provavelmente atuaram fatores coadjuvantes, tais como o estado infeccioso grave e a febre, além da anóxia provocada pela broncopneumonia.

SUMMARY

Cerebellar necrosis in sickle cell anemia: a case report.

A 6 month-old mulatto boy was admitted on account of acute gastroenteritis, malnutrition and dehydration. In the hospital, the child developed septicemia, and temperature reached up to 38.6°C. Despite intensive antibiotic treatment, the patient died 12 days after admission. Necropsy disclosed bilateral bronchopneumonia, bilateral fronto-parietal subarachnoid hemorrhage, and extensive necrosis of the inferior half of both cerebellar hemispheres. On histopathological examination of the necrotic cerebellar cortex, numerous sickled erythrocytes were observed in petechial hemorrhages and, in lesser quantities, inside capillaries.

Lesions of the central nervous system in sickle cell anemia most often involve the cerebral cortex, and a single extensive cerebellar infarction as present in this case seems extremely rare. The pathogenetic mechanism of the necrosis is unclear, since thrombosis was not observed either in large blood vessels or in capillaries. Possible contributory factors were the infectious condition (septicemia), fever, and anoxia caused by the extensive bronchopneumonia.

REFERENCIAS

1. ADELOYE, A.; OGBEIDE, M. I. & ODEKU, E. L. — Massive intracranial hemorrhage in sickle cell anemia. *Neurology (Minneapolis)* 20:1165, 1970.
2. ARENA, J. M. — Cerebral vascular lesions accompanying sickle cell anemia. *J. Pediat.* 14:745, 1939.
3. ARNOW, P. M.; PANWALKER, A.; GARVIN, J. S. & RODRIGUEZ-ERDMANN, F. — Aspirin, hyperventilation and cerebellar infarction in sickle cell disease. *Arch. Int. Med.* 138:148, 1978.

4. AZEVEDO, A. P. — Sobre o diagnóstico histológico da anemia drepanocytica. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 32:517, 1937.
5. BAIRD, R. L.; WEISS, D. L.; FERGUSON, A. D.; FRENCH, J. H. & SCOTT, R. B. — Studies in sickle cell anemia, XXI — Clinico-pathological aspects of neurological manifestations. Pediatrics 34:92, 1964.
6. BANDEIRA, V.; LIRA, V. & CARVALHO, A. P. L. — Importância da biópsia no estudo da drepanocitose: diagnóstico por biópsia em três casos. Hospital (Rio de Janeiro) 64:479, 1963.
7. BOROS, L.; THOMAS, C. & WEINER, W. J. — Large cerebral vessel disease in sickle cell anaemia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39:1236, 1976.
8. BRIDGERS, W. H. — Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia. Am. J. Pathol. 15:353, 1939.
9. CARVALHO, A. R. L. — Crise falciforme local: sua importância para o diagnóstico histológico do estigma falciforme. Hospital (Rio de Janeiro) 63:633, 1963.
10. CARVALHO, A. R. L.; ALMEIDA, M. & BANDEIRA, V. — Anatomia patológica da drepanocitose: estudo de 7 casos. Rev. Assoc. Med. Bras. 7:41, 1961.
11. CASTRO, A. S. — Eritrofalcemia. Considerações Gerais. Manifestações Nervosas. J. Bras. Neurol. (Rio de Janeiro) 16:113, 1964.
12. CONNELL, J. H. — Cerebral necrosis in sickle cell disease. J.A.M.A. 118:893, 1942.
13. CONTAMIN, F.; NAJMAN, A.; MIGNOT, B.; SINGER, B. & VINCENOT, M. — Accident vasculaire ischémique cérébral (occlusion des branches de l'artère sylvienne) chez un adulte jeune, malien, porteur d'une drépanocytose hétérozygote. Étude clinique et angiographique, discussion étiologique. Ann. Méd. Int. (Paris) 128:355, 1977.
14. DIGGS, L. W. & CHING, R. E. — Pathology of sickle cell anemia. South. Med. J. 27:839, 1934.
15. DJUNGA, S. & CLARYSSE, J. — L'hémoglobino-pathie S. et complications neurologiques. Acta Neurol. Belg. 77:105, 1977.
16. FADELL, E. J. & CRONE, R. I. — Cerebral hemorrhage as a manifestation of the sickle cell phenomenon: case report with autopsy findings. Am. J. Obstet. Gynecol. 73:212, 1957.
17. FIALHO, F.; MELLO, A. R.; OLIVEIRA, C. A. B. & REIS, C. H. M. — Aspectos anátomo-clínicos da doença eritrofalcêmica. Folha Med. (Rio de Janeiro) 71:47, 1975.
18. FISCHER, M.; WEISSMANN, A. & TSCHABITSCHER, H. — Durchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der Art. Vertebrobasilaris bei Sichelzellanlage (HbAS). Wien. Klin. Wschr. 84:728, 1972.
19. FUJIKURA, T. & FROELICH, L. — Diagnosis of sickling by placental examination: geographic differences in incidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 100:1122, 1968.
20. GREER, M. & SCHOTLAND, D. — Abnormal hemoglobin as a cause of neurologic disease. Neurology (Minneapolis) 12:114, 1962.

21. JENKINS, M. E.; SCOTT, R. B. & BAIRD, R. L. — Studies in sickle cell anemia. XVI — Sudden death during sickle cell anemia crises in young children. *J. Pediat.* 56:30, 1960.
22. KARAYALCIN, G.; ROSNER, F. & KIM, K. Y. — Sickle cell anemia: clinical manifestations in 100 patients and review of the literatura. *Am. J. Med. Sci.* 269:51, 1975.
23. KIMMELSTIEL, P. — Vascular occlusion and ischemic infarction in sickle cell disease. *Am. J. Med. Sci.* 216:11, 1948.
24. MARGOLIES, M. P. — Sickle cell anemia: a composite study and survey. *Medicine (Baltimore)* 30:357, 1951.
25. MELLO, A. R.; GUIMARÃES, E. L. & GUARINO, D. — Manifestações nervosas da eritrofalcemia. *Arq. Bras. Med. (Rio de Janeiro)* 46:409, 1956.
26. PATTERSON, R. H.; WILSON, H. & DIGGS, L. W. — Sickle cell anemia: a surgical problem II. *Surgery* 28:393, 1950.
27. PORTER, F. S. & THURMAN, W. G. — Studies of sickle cell disease: diagnosis in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 106:35, 1963.
28. PORTNOY, B. A. & HERION, J. C. — Neurological manifestations in sickle cell disease: with a review of the literature and emphasis on the prevalence of hemiplegia. *Ann. Int. Med.* 76:643, 1972.
29. ROWLAND, L. P. — Neurological manifestations in sickle cell disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* 115:456, 1952.
30. STOCKMAN, J. A.; NIGRO, M. A.; MISHKIN, M. M. & OSKI, F. A. — Occlusion of large cerebral vessels in sickle cell anemia. *N. Engl. J. Med.* 287:846, 1972.
31. TORI, G. — Clinical and radiological observations on 102 cases of sickle cell anemia. *Radiol. Clin. (Basel)* 23:87, 1954.
32. WERTHAM, F.; MITCHELL, N. & ANGRIST, A. — The brain in sickle cell anemia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 47:752, 1942.
33. WOLMAN, L. & HARDY, A. G. — Spinal cord infarction associated with the sickle cell trait. *Paraplegia* 7:282, 1970.

Departamento de Anatomia Patológica — Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) — Caixa Postal 1170 — 13100 Campinas. SP — Brasil.