



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Hemorragia intracerebral com evolução favorável em paciente com angiíte primária do sistema nervoso central juvenil



Marco Felipe Silva^a, Ana Raquel Feitosa^a, José A. Paz^b, Nádia Emi Aikawa^{a,c} e Clovis A. Silva^{a,c,*}

^a Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Unidade de Neurologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de dezembro de 2013

Aceito em 21 de maio de 2014

On-line em 1 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Angiíte primária na infância

Sistema nervoso central

Vasculite

Hemorragia intracerebral

Acidente vascular encefálico

R E S U M O

Angiíte primária do sistema nervoso central juvenil (APSNCJ) é uma doença inflamatória cerebral rara e de etiologia desconhecida. Hemorragia cerebral tem sido raramente reportada em pacientes com APSNCJ, geralmente associada com atraso diagnóstico, ou com um diagnóstico somente por necrópsia. Relata-se um caso de um paciente do gênero masculino com APSNCJ e que previamente sofreu um acidente vascular cerebral isquêmico. Aos 7 anos e 10 meses de idade, o menino apresentou subitamente cefaleia intensa, vômitos e redução do nível de consciência (escala de coma de Glasgow 7), requerendo imediata intubação traqueal. Uma tomografia computadorizada cerebral demonstrou hematoma intraparenquimatoso no lobo parieto-occipital direito e um pequeno foco de sangramento no lobo frontal direito, edema vasogênico, herniação do úncus e um desvio de 10 mm da linha média para a esquerda. A proteína C-reativa (9.2 mg/dL) e o fator antígeno de von Willebrand (202%) estavam elevados. Foi realizada uma craniotomia descompressiva, seguida pela administração de metilprednisolona e ciclofosfamida. Transcorrida uma semana, o paciente apresentava hemiparesia esquerda, sem outras sequelas. É digno de nota que o déficit motor tem melhorado progressivamente. Nosso caso reforça a inclusão dessa vasculite como diagnóstico diferencial em crianças e adolescentes com hemorragia do sistema nervoso central.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: clovisaasilva@gmail.com (C.A. Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.05.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Intracerebral hemorrhage with a favorable outcome in a patient with childhood primary angiitis of the central nervous system

A B S T R A C T

Keywords:

Childhood primary angiitis
Central nervous system
Vasculitis
Intracerebral hemorrhage
Stroke

Childhood primary angiitis of the central nervous system (cPACNS) is a rare inflammatory brain disease of unknown etiology. Of note, brain hemorrhage has been rarely reported in cPACNS patients, generally associated with a delayed clinical diagnosis, or with a diagnosis only at necropsy. We present the case of a boy with cPACNS that previously suffered an ischemic stroke. At the age of 7 years and 10 months, he presented a sudden and severe headache, vomiting and reduction in consciousness level (Glasgow coma scale 7), requiring prompt tracheal intubation. Brain computed tomography demonstrated intraparenchymal hematoma in the right parieto-occipital lobe and a small focus of bleeding in the right frontal lobe, vasogenic edema, herniation of the uncus and a 10 mm deviation to the left from the midline. C-reactive protein (9.2 mg/dL) and von Willebrand factor (vWF) antigen (202%) were elevated. Decompressive craniotomy was performed and methylprednisolone and cyclophosphamide were administered. One week later, the patient had left hemiparesis without other sequelae. Importantly, motor deficits have been improving progressively. Our case reinforces the inclusion of this vasculitis as a differential diagnosis in children and adolescents with CNS hemorrhage.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As vasculites são caracterizadas por inflamação e necrose do endotélio.¹ Esses problemas podem afetar vasos sanguíneos de qualquer órgão e sistema, inclusive o sistema nervoso central (SNC). Usualmente a vasculite do SNC é secundária a alguma condição subjacente, por exemplo, um transtorno infeccioso, neoplásico, vascular, metabólico, ou inflamatório, mas também pode ser idiopática.^{2,3}

A angíite primária do SNC juvenil (APSNCJ) é uma doença cerebral inflamatória rara e de etiologia desconhecida, ocorrendo em crianças previamente saudáveis. APSNCJ exhibe manifestações clínicas variadas, como convulsões, disfunção cognitiva, alterações comportamentais, déficits neurológicos e derrames.³

O acidente vascular encefálico isquêmico parece ocorrer mais frequentemente do que eventos hemorrágicos, que apenas raramente são descritos na literatura. Até hoje, foram publicados na literatura apenas sete casos descrevendo derrame hemorrágico e APSNCJ; a maioria dos casos teve atraso no diagnóstico clínico, ou o diagnóstico foi estabelecido apenas por ocasião da necropsia.^{1,4-8}

Descrevemos um paciente com APSNCJ e hemorragia intracerebral tratado imediatamente com drenagem e terapia imunossupressiva, com bom prognóstico.

Relato de caso

Com 7 anos e 2 meses, um menino apresentou com cefaleia intensa durante cerca de 5 minutos, com melhora espontânea. Nas 24 horas seguintes, o paciente exibiu desvio da comissura labial para o lado direito e hemiparesia no lado esquerdo, sendo internado em outro hospital. Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina 12.7 g/L,

hematócrito 36%, contagem de leucócitos 10.300/mm³ (neutrófilos 39%, linfócitos 52%, monócitos 5% e eosinófilos 4%), plaquetas 300.000/mm³, uréia 30 mg/dL (variação normal 10-50), creatinina 0,53 mg/dL (variação normal 0,32-0,60), proteína C reativa (PCR) 1,1 mg/dL (normal <5), velocidade de hemossedimentação (VHS) 7 mm/1^a hora (variação normal 0-20), tempo de tromboplastina parcial ativada 27,2 s, Índice de Normatização Internacional (INI) 1,1, níveis de homocisteína 5.5 µmol/L (variação normal 5-15), colesterol total 176 mg/dL (normal <200), colesterol-lipoproteína de baixa densidade 112 mg/dL (normal <100), colesterol-lipoproteína de alta densidade 49 mg/dL (normal >40) e triglicérides 79 mg/dL (normal <150). Um estudo de imagens por ressonância nuclear magnética (RNM) revelou áreas isquêmicas no território da artéria cerebral média direita, caracterizadas por focos subcorticais de difusão restrita na região nucleocapsular, enquanto que a análise do líquido cefalorraquidiano, angiorressonância carotídea e vertebral, a angiografia convencional e o ultrassom Doppler da carótida nada revelaram de anormal. Os testes imunológicos foram positivos para anticorpos antinucleares (ANA) 1:80 (padrão denso pontilhado fino) e negativos para outros anticorpos séricos: anticorpos anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina IgM, anti-cardiolipina IgG, anticoagulante lúpico, anti-β2-glicoproteína-1 e anti-citoplasma de neutrófilo. A urinalise estava normal e a hemocultura foi negativa. As atividades da proteína C (115%), proteína S (126%) e do fator VIII (87%) estavam dentro das faixas de normalidade. Mutação do fator V de Leiden e polimorfismo do gene de protrombina estavam ausentes. O paciente foi medicado com aspirina (5,0 mg/kg/dia) e, depois de 4 meses de fisioterapia para reabilitação, foi obtida completa recuperação dos déficits motores, levando à descontinuação da aspirina. Aos 7 anos e 8 meses, o paciente retornou assintomático em nossa consulta ambulatorial, trazendo consigo uma

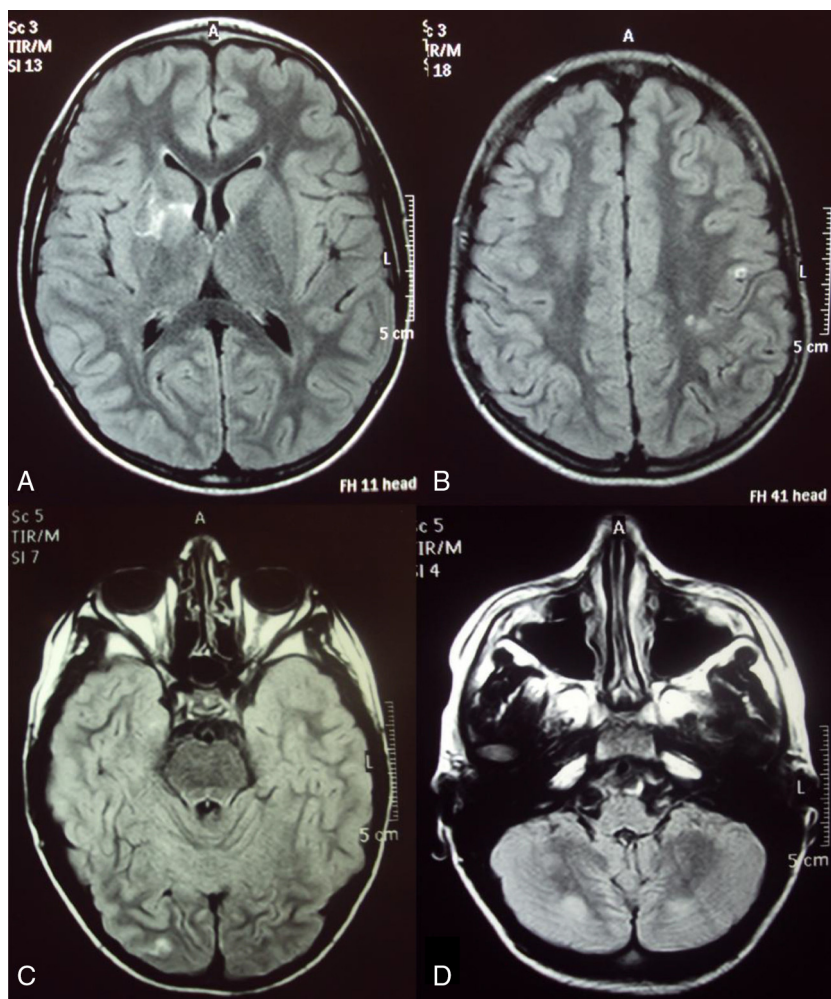


Figura 1 – RNM revelando gliose (A), intensificação do contraste paramagnético no compartimento leptomeníngeo (sulco pré-central esquerdo, sulco central esquerdo, sulco occipital direito – B e C) e lesões hiper-intensas envolvendo o aspecto inferior dos hemisférios cerebelares (D).

nova RNM cerebral que revelou encefalomalacia na região nucleocapsular direita e intensificação leptomeníngeo no sulco pré-central esquerdo, sulco central esquerdo, sulco occipital direito, porção esfenóide da fissura de Sylvius direita e no aspecto inferior dos hemisférios cerebelares, achados compatíveis com angíte do SNC (fig. 1). Reintroduzimos aspirina profilaticamente e o paciente foi encaminhado para o nosso Hospital Universitário. Nessa ocasião, o paciente não tinha queixas. Estava com desenvolvimento ponderal e altura normais para a idade. Os pulsos arteriais periféricos podiam ser palpados, não havia claudicação das extremidades e a pressão arterial estava em 99 × 65 mmHg, sem diferenças nas extremidades. Não foi observado shunt direita-esquerda durante a ecocardiografia com microbolhas; PCR=0,9 mg/dL e VHS = 11 mm/1ª hora. Aos 7 anos e 10 meses, o paciente foi acometido por uma cefaléia súbita e intensa, vômito e redução do nível de consciência (escala do coma de Glasgow 7), necessitando imediata intubação traqueal. Uma tomografia computadorizada cerebral de urgência demonstrou hematoma intraparenquimatoso no lobo parieto-occipital direito (fig. 2) e pequeno foco hemorrágico no lobo frontal direito,

edema vasogênico, hérnia do úncus e um desvio de 10 mm da linha média para a esquerda. Foi imediatamente realizada uma craniotomia descompressiva, tendo sido coletada uma amostra de tecido cerebral para estudo histopatológico. O paciente foi medicado com pulsoterapia com metilprednisolona durante três dias consecutivos (1,0 g/dia), seguida por ciclofosfamida 500 mg/m² de superfície corpórea. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina 13,1 g/L, hematócrito 39,7%, contagem de leucócitos 23.300/mm³ (neutrófilos 88%, linfócitos 5%, monócitos 6% e eosinófilos 1%), plaquetas 352.000/mm³, uréia 23 mg/dL, creatinina 0,37 mg/dL, VHS 8 mm/1ª hora, tempo de tromboplastina parcial ativada 0,91 s e INR 1,27. PCR estava elevada (9,2 mg/dL), e antígeno vWF = 202% (variação normal 50-160%). Novos testes imunológicos para detecção de anti-cardiolipina IgM, anti-cardiolipina IgG e anticoagulante lúpico se revelaram persistentemente negativos em três ocasiões. A biópsia revelou grande quantidade de coágulos sanguíneos contendo vários fragmentos de tecido cerebral com gliose, sem evidência de vasculite ativa. Depois de uma semana de hospitalização, o paciente ainda exibia hemiparesia esquerda, mas sem outras



Figura 2 – Hematoma intraparenquimatoso no lobo parieto-occipital direito.

seqüelas, tendo recebido alta com prednisona 2 mg/kg/dia. Um mês depois da neurocirurgia, reduzimos a prednisona para 1,5 mg/kg/dia, tendo sido administrada uma nova dose de ciclofosfamida 500 mg/m². Na ocasião, coletamos antígeno vWF = 108% e VHS = 5 mm/1^a hora. Os déficits motores estão melhorando progressivamente, com uma hemianopsia esquerda/hemiparesia esquerda muito leve, aparentemente sem disfunção cognitiva.

Discussão

No presente artigo, descrevemos um caso de APSNCJ que apresentou um evento hemorrágico com evolução favorável em seguida à imediata drenagem e terapia imunossupressiva. A associação de APSNCJ e derrame hemorrágico foi relatada apenas em sete casos na literatura, resultando em associação com morte ou incapacitação grave.^{1,4-8}

APSNCJ demonstra inflamação apenas nos vasos do SNC, sem envolvimento de outros órgãos e sistemas. Além disso, essa enfermidade não está associada com vasculite secundária do SNC causada por infecção, outras doenças inflamatórias ou com etiologias vasculares, metabólicas e neoplásicas.

A APSNCJ é diagnosticada em através dos critérios de Calabrese: déficit neuropsiquiátrico adquirido não explicado, aspectos angiográficos ou histopatológicos clássicos de angíte do SNC e ausência de evidência de vasculite sistêmica.³ Recentemente, foram propostas duas subdivisões clínicas para esse transtorno: vasculite de vasos pequenos (VP-APSNCJ) ou APSNCJ com angiografia negativa, e vasculite de vasos grandes

e médios, também conhecida como APSNCJ com angiografia positiva.²

Aproximadamente 30% das biópsias efetuadas em crianças com suspeita de VP-APSNCJ tiveram resultado negativo.² Nessa população, a primeira escolha para a biópsia cerebral é no lobo frontal não dominante. A ausência de vasculite observada nos achados histológicos de nosso paciente pode ser explicada por uma amostra com localização inadequada no bordo do hematoma, com conseqüente predominância de gliose, provavelmente como resultado do procedimento neurocirúrgico de emergência.

Dispomos de RNM para identificar lesões de VP-APSNCJ ativa.² Embora não exista achado radiológico patognomônico, pacientes com APSNCJ com angiografia negativa geralmente exibem lesões multifocais afetando mais de um território vascular cerebral.⁹ Com efeito, Benseler et al. descreveram quatro casos de VP-APSNCJ confirmada por biópsia e todos os pacientes exibiam lesões multifocais envolvendo tanto a substância cinzenta como a substância branca,⁹ de maneira parecida ao que foi observado no presente caso.

Com relação às manifestações clínicas, VP-APSNCJ foi descrita juntamente com convulsões, disfunção cognitiva, cefaleias e, raramente, com hemorragia intracraniana.¹⁰ O subtipo com envolvimento de vasos grandes e médios demonstra predominantemente déficits motores e alterações da fala, e a angiografia positiva é o instrumento fundamental para sua classificação.¹⁰

Curiosamente, marcadores inflamatórios (como PCR e VHS) podem ajudar na avaliação da atividade da doença, embora esses exames possam oscilar durante o curso da doença. O antígeno vWF foi descrito como marcador confiável para pacientes com vasculite sistêmica ativa. Trata-se de uma proteína plasmática sintetizada por megacariócitos e por células endoteliais que alcança níveis mais altos em presença de endotélio vascular lesionado ou inflamado.^{2,11} Além disso, foi relatada a ocorrência de níveis aumentados de antígeno vWF em 65% da população com APSNCJ. É digno de nota que esses níveis diminuíram significativamente depois do tratamento, como foi observado também no presente caso.¹¹

Foram prospectivamente efetuadas detecções adicionais de anticorpos antifosfolípideo, pois esses anticorpos podem flutuar durante o curso da doença, chegando a níveis não detectáveis nos eventos vasculares agudos.¹²

O tratamento neurocirúrgico precoce, juntamente com a terapia imunossupressiva, proporcionou uma evolução favorável para nosso paciente. De fato, a terapia para VP-APSNCJ consiste na indução com glicocorticoides e ciclofosfamida intravenosa durante os primeiros seis meses, com subsequente terapia de manutenção com micofenolato mofetil durante 18 meses.^{2,3}

Em conclusão, descrevemos um prognóstico favorável em um paciente com VP-APSNCJ com hemorragia cerebral, servindo como reforço para a inclusão dessas vasculites como diagnóstico diferencial em crianças e adolescentes com hemorragia do SNC.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (bolsa #08/58238-4 para C.A.S.), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (302724/2011-7 para C.A.S.), *Federico Foundation* para C.A.S. e Núcleo de Apoio à Pesquisa “Saúde da Criança e do Adolescente” da USP (NAP-CriAd). Agradecemos os colegas da Unidade de Terapia Intensiva do Centro Médico de Campinas.

REFERÊNCIAS

1. Pistracher K, Gellner V, Riegler S, Schöckler B, Scarpatetti M, Kurschel S. Cerebral haemorrhage in the presence of primary childhood central nervous system vasculitis – a review. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:1141–8.
2. Cellucci T, Benseler SM. Diagnosing central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:731–8.
3. Iannetti L, Zito R, Bruschi S, Papetti L, Ulgiati F, Nicita F, et al. Recent understanding on diagnosis and management of central nervous system vasculitis in children. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:698327.
4. Gallagher KT, Shaham B, Reiff A, Tournay A, Villablanca JP, Curran J, et al. Primary angiitis of the central nervous system in children: 5 cases. *J Rheumatol.* 2010;28:616–23.
5. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology.* 1992;182:65–72.
6. Kumar R, Wijdicks EF, Brown RD Jr, Parisi JE, Hammond CA. Isolated angiitis of the CNS presenting as subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:649–51.
7. Matsell DG, Keene DL, Jimenez C, Humphreys P. Isolated angiitis of the central nervous system in childhood. *Can J Neurol Sci.* 1990;17:151–4.
8. Nishikawa M, Sakamoto H, Katsuyama J, Hakuba A, Nishimura S. Multiple appearing and vanishing aneurysms: primary angiitis of the central nervous system. Case report *J Neurosurg.* 1998;88:133–7.
9. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, Schneider R, Tyrrell PN, Aviv RI, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2159–67.
10. Cellucci T, Tyrrell PN, Sheikh S, Benseler SM. Childhood primary angiitis of the central nervous system: identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1665–72.
11. Cellucci T, Tyrrell PN, Pullenayegum E, Benseler SM. von Willebrand factor antigen – a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1838–45.
12. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:820–6.