

## ANEMIA FALCIFORME

### ALTERAÇÕES ANGIOGRÁFICAS CEREBRAIS

J. O. ALARCON-ADORNO \* — ADELMO FERREIRA \*\* — M. MUSZKAT \*\*\*

RESUMO — São descritos dois casos de pacientes com anemia falciforme (AF) que desenvolveram complicações neurológicas. Os estudos angiográficos mostraram alterações semelhantes àquelas encontradas na doença moyamoya. Estes achados ocorrem também em outras patologias e são resultado de mecanismo de compensação a oclusão das artérias da base do cérebro. São comentados os riscos e as precauções para a realização da angiografia cerebral.

**Sickle cell anemia: angiographic abnormalities.**

**SUMMARY — Two cases of sickle cell disease with neurological complications are described. Cerebral angiograms were performed and a characteristic moyamoya-like angiographic pattern was demonstrated. This pattern results from a compensatory vascularization which may follow occlusion of the arteries at the base of the brain in several diseases. The risks of angiography and appropriate precautions are emphasized.**

A anemia falciforme (AF) é doença descrita na literatura desde 1910 e suas complicações neurológicas, desde 1923<sup>3</sup>. Trata-se de uma anemia hemolítica, hereditária, peculiar aos negros, transmitida pelo gen da hemoglobina (HbS). Em condições de heterozigose, podem ocorrer outras síndromes falcêmicas, como a AF traço (Hb SA) e a AF tipo C (HbSC). A alteração principal encontrada na estrutura da Hb S, em relação a Hb A, é a presença da valina em lugar do ácido glutâmico no sexto amino-ácido da cadeia beta. Na AF, quando submetida a baixa tensão de oxigênio, a hemácia altera sua forma bicôncava normal, apresentando-se com aspecto de meia lua ou foice. As manifestações clínicas da AF são decorrentes da anemia hemolítica e de fenômenos vaso-oclusivos. Dentre as manifestações mais comuns ocorrem anemia hemolítica, crises dolorosas ósteo-articulares e abdominais, úlcera de perna, manifestações circulatórias centrais e periféricas ou, mesmo, morte súbita. O diagnóstico é confirmado com a prova de falcização positiva e a eletroforese de Hb, que mostra a presença significativa da Hb S. O tratamento consiste na profilaxia das crises, evitando-se situações de hipoxia, acidose, desidratação, infecção e hipotermia. Durante a crise de falcização, a transfusão sanguínea de troca ajuda a quebrar o ciclo de falcização, substituindo as hemácias em foice por hemácias normais, assim como melhora a oxigenação<sup>14>21</sup>.

Nosso objetivo é o relato de dois casos de AF com complicações neurológicas, cujos estudos angiográficos mostraram alterações semelhantes àquelas encontradas na doença moyamoya.

Hospital Infantil Menino Jesus (HIMJ), São Paulo: \* Doutor em Neurocirurgia pela Escola, Paulista de Medicina (EPM), Neurocirurgião do HIMJ; \*\* Pós-graduando em Neurocirurgia da EPM, Neurocirurgião do Hospital Municipal A.R. Saboya; \*\*\* Médico do HIMJ.

Dr. Juana Oscar Alarcón Adorno — Rua Coronel Lisboa 454 - 04020 São Paulo SP - Brasil.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1** — KKSS, paciente do sexo feminino, com 6 anos de idade, branca, admitida com dificuldade de acuidade visual e incoordenação motora em dimídio direito (D), de instalação súbita. Um ano antes havia apresentado hemiparesia esquerda (E), ficando com seqüela motora. Ao exame mostrava-se com: desorientação têmporo-espacial, paraparesia crural, monoparesia braquial D e sinal de Babinski bilateral. Hemograma: Hb 10,5 g%, HT 34%, hemácias falciformes e em alvo. Eletroforese de Hb com 97,1% de HbS e 2,9% de HbA2. Líquido cefalorraquidiano (LCR) normal. Eletrencefalogramia: sofrimento cerebral com predomínio temporal E. Angiografia cerebral bilateral: alterações de oclusão e neoformação vascular, mais evidentes no lado E (Fig. IA). Tratada com anti-adesivos plaquetários, ácido fólico e concentrado de hemácias. Apresentou melhora do quadro neurológico, tendo alta no 15º dia de internação com discreta monoparesia crural D.

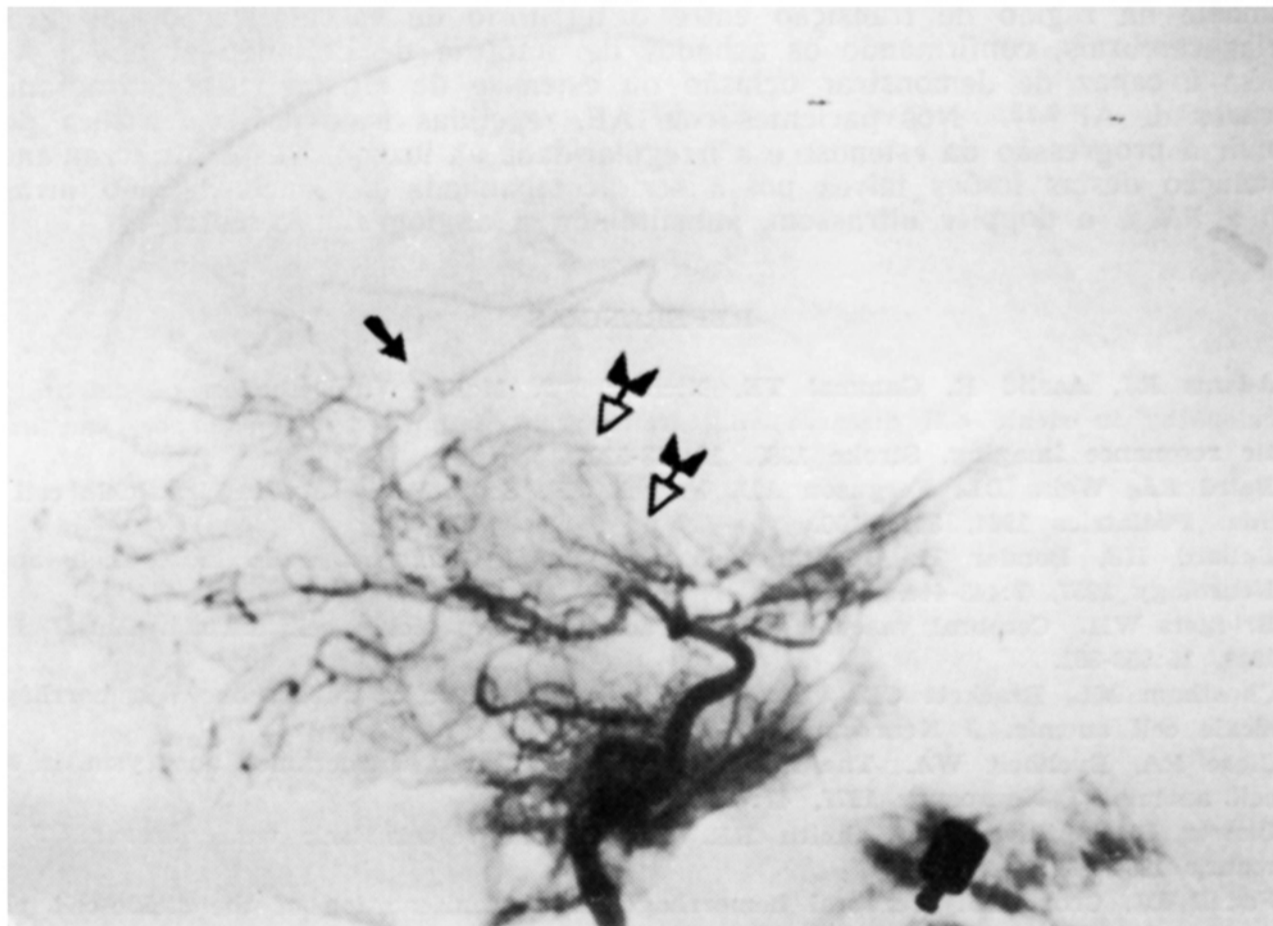
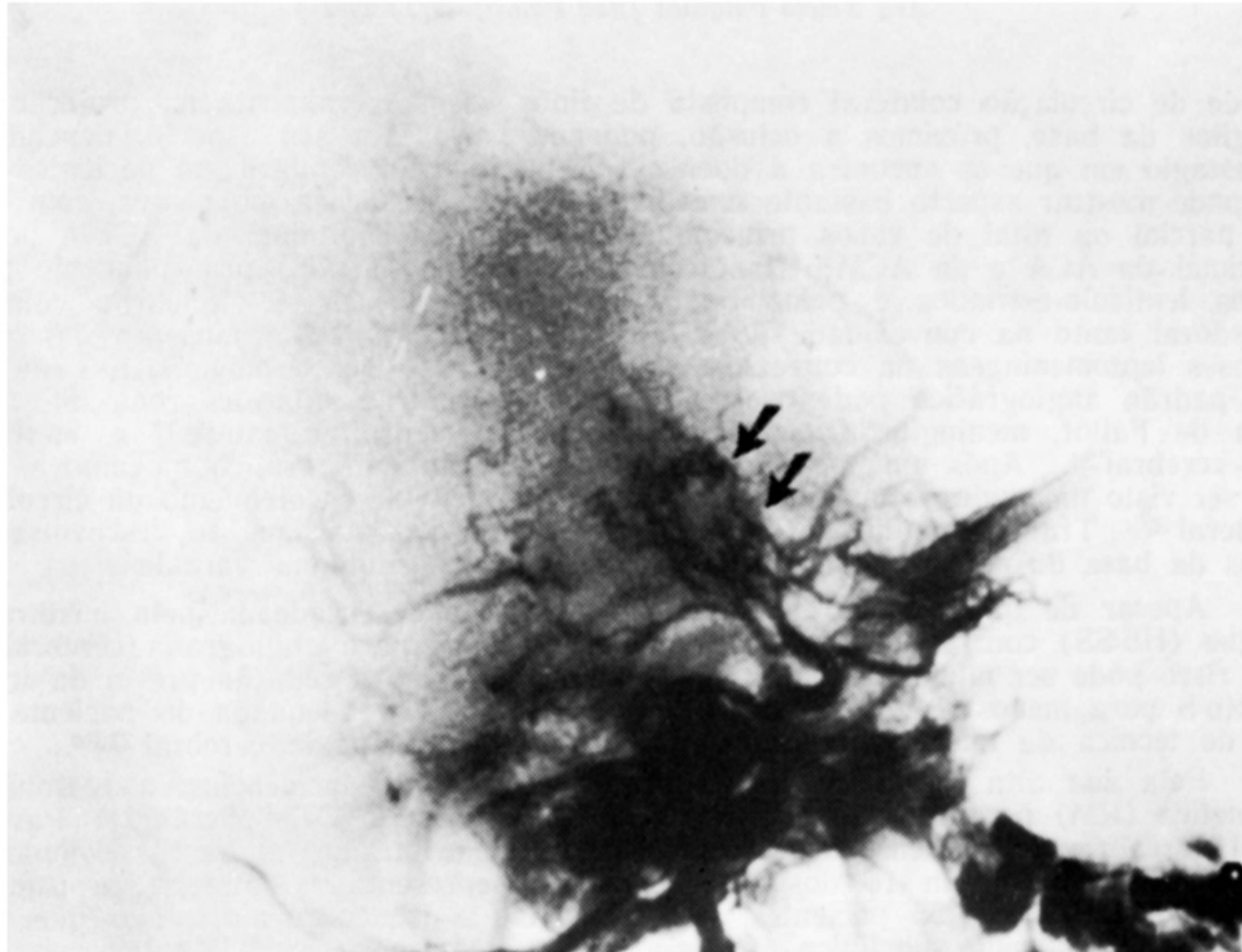
**Caso 2** — VAM, paciente do sexo feminino, com 4 anos de idade, parda, admitida com crises convulsivas subentrantes. Dezesete meses antes havia apresentado 4 episódios transitórios de hemiparesia E, ficando com seqüela motora e dificuldade para deglutição. Possuía antecedentes de diagnóstico de AF desde os 7 meses de idade. Mãe com 25 anos e irmã com 4 anos de idade também com AF. Ao exame mostrava-se com: fígado\* a 1 cm da reborda costal, sonolência, afasia mista, hemiparesia completa flácida a D e espástica a E, reflexos profundos exaltados a E e hipo-ativos a D, sinal de Babinski »a E, desvio conjugado do olhar para a E. Hemograma: Hb 10,9 g%, HT 35%, prova de falcização positiva. Eletroforese de Hb: HbA 28,9%, HbF 2,6%, HbA2 1%, HbS 67,5%. LCR normal. Tomografia computadorizada (CT) de crânio: infarto recente em território de artéria cerebral média (ACM) E, com sinais de atrofia córtico-subcortical. Angiografia cerebral bilateral: oclusão vascular, neoformação e anastomoses principalmente no lado E (Fig. 1B). Tratada com anti-adesivos plaquetários, ácido fólico, anticonvulsivantes e transfusões de troca. Apresentou melhora do quadro clínico, tendo alta no 22º dia de internação, com monoparesia crural D.

## COMENTÁRIOS

As complicações neurológicas ocorrem em aproximadamente 26% dos pacientes com hemoglobinopatias falciformes, sendo mais comuns naqueles com Hb SS, Hb SC e Hb SA, respectivamente. Estas complicações se manifestam principalmente por hemiplegia, convulsão, coma e distúrbio visual<sup>13,25</sup>. As alterações encontradas no sistema nervoso de pacientes com AF podem tomar formas diversas, como estenose ou oclusão de vasos cerebrais<sup>u</sup>, infarto cerebral<sup>2</sup>, hemorragia intraparenquimatosa<sup>8</sup>, hemorragia subaracnóidea<sup>3,8</sup>, rotura de aneurisma<sup>5,6,20</sup>, infarto de medula cervical<sup>28</sup>. Bridgers<sup>4</sup>, em autópsias de pacientes com AF, observou que as oclusões vasculares cerebrais ocorriam não por trombose, mas por proliferação gradual da camada íntima da artéria, tendo notado a presença de reação fibroblástica, hialinização e, ocasionalmente, perda ou fragmentação da lâmina elástica interna. Hughes et al.<sup>1</sup> interpretaram estes achados na parede do vaso como sendo secundários a estase crônica do sangue. Stockman et al.<sup>34</sup> aventaram a possibilidade de as hemácias em foice ocluírem o «vasa-vasorum» nos vasos intracranianos de grande calibre, causando-lhes isquemia, o que provocaria a proliferação das camadas média e íntima, com eventual oclusão. A existência de «vasa-vasorum» nos vasos intracranianos é discutida<sup>7</sup> o que coloca algumas restrições a esta possibilidade. Outra hipótese levantada, é a aderência anormal das células em foice ao endotélio ser o fator iniciador no desenvolvimento de vasculopatia, que mais tarde causaria infarto ou hemorragia<sup>15,16,18</sup>.

Mais comumente são acometidas a porção distal da artéria carótida interna (ACI) e a porção proximal da artéria cerebral anterior (ACA) e da ACM, sendo a circulação posterior afetada com menor frequência<sup>12</sup>. As crianças são mais propensas a terem sintomas de infarto cerebral, cuja instalação ocorre aproximadamente aos 7 anos de idade, ao passo que os adultos são mais propensos a terem hemorragia cerebral<sup>26</sup>. Embora seja bem menos freqüente que o infarto, a hemorragia intracraniana que ocorre na criança com AF tende a ser hemorragia subaracnóidea sem associação com aneurisma, enquanto no adulto tende a ser hemorragia subaracnóidea ou hemorragia intraparenquimatosa associada a aneurisma<sup>18</sup>.

Moyamoya é um termo japonês que lembra a fumaça exalada da boca de um fumante se dissipando no ar. Foi usado por Suzuki e Takaku<sup>35</sup>, para descrever doença que ocorre predominantemente em mulheres jovens, manifestando-se por hemiplegia de repetição. Seu padrão angiográfico consiste em oclusão de grandes vasos



*Fig. 1 — No alto (A), caso 1, angiografia carotídea esquerda: oclusão da artéria cerebral média; neoformação vascular (setas) no território dos ramos lenticulo-estriados, com vasos de aspecto tortuoso.*

*Em baixo (B), caso 2, angiografia carotídea esquerda: oclusão da artéria cerebral média (ACM); neoformação vascular (setas a direita) no território dos ramos lenticulo-estriados; enchimento retrógrado de ramos da ACM através de ramos distais da artéria cerebral anterior (seta a esquerda); artéria cerebral posterior de calibre aumentado, provavelmente contribuindo para o suprimento da neoformação através de seus ramos coróideos posteriores.*

e rede de circulação colateral composta de finos vasos, geralmente na projeção dos gânglios da base, próximos a oclusão, podendo variar em seu aspecto, dependendo do estágio em que se encontra a doença. A angiografia cerebral em pacientes com AF pode mostrar aspecto bastante semelhante àquele da doença moyamoya, com oclusão parcial ou total de vasos principalmente da porção terminal da ACI e porção proximal da ACA e da ACM; telangiectasias bilaterais nutridas principalmente pelos ramos lentículo-estriados e pelos ramos coróideos posteriores; circulação colateral transdural tanto na convexidade do cérebro como na sua base; aumento das anastomoses leptomeníngicas na convexidade do cérebro»<sup>33</sup>. Além da doença moyamoya e da AF, este padrão angiográfico pode ocorrer também em outras situações como na tetralogia de Fallot, meningite, transfusão sanguínea<sup>22</sup>, neurofibromatose<sup>17</sup> e aterosclerose cerebral<sup>24</sup>. Após uma oclusão vascular, o padrão angiográfico moyamoya pode não ser visto na angiografia inicial, mas aparece com o desenvolvimento da circulação colateral<sup>32</sup>. Trata-se de mecanismo de compensação vascular que se desenvolve nos vasos da base do cérebro, após a oclusão arterial por etiologias variadas.

Apesar de que *in vitro* a falcização pode ser desencadeada pela mistura de sangue (Hb SS) com alguns tipos de contraste usados para angiografia cerebral<sup>5></sup>, este risco pode ser minimizado por alguns cuidados, como a redução prévia da fração de Hb S para menos que 20% da Hb total, a hidratação adequada do paciente e o uso de técnica de anestesia que diminua os riscos de hipoxia cerebral<sup>31,34</sup>.

Pela sua alta capacidade de resolução e múltiplas incidências, a ressonância magnética (RM) permite melhor contorno do infarto que o CT de crânio<sup>9</sup>. Pavlakis et al.<sup>23</sup> realizaram RM em 73 pacientes com AF, encontrando alterações compatíveis a isquemia cerebral em 16 dos 18 que haviam apresentado sintomas de isquemia cerebral e em 5 dos 55 pacientes sem sintomas de isquemia, mostrando que pode ter ocorrido isquemia subclínica. As alterações encontradas na RM ocorreram principalmente na região de transição entre o território de vascularização das grandes artérias cerebrais, confirmando os achados de autópsia de Rothman et al.<sup>28</sup>. A RM também é capaz de demonstrar oclusão ou estenose de alguns vasos intracranianos em casos de AF<sup>12</sup>. Nos pacientes com AF, repetidas transfusões de troca podem diminuir a progressão da estenose e a irregularidade na luz dos vasos intracranianos<sup>30</sup>. A evolução destas lesões talvez possa ser acompanhada por métodos não invasivos como a RM e o doppler ultrassom, substituindo a angiografia cerebral<sup>1</sup>.

#### REFERÊNCIAS

1. Adams RJ, Aaslid R, Gammal TE, Nichols FT, McKie V. Detection of cerebral vasculopathy in sickle cell disease using transcranial doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Stroke* 1988, 19 : 518-520.
2. Baird RL, Weiss DL, Ferguson AD, French JH, Scott RB. Studies in sickle cell anemia. *Pediatrics* 1964, 34:92-100.
3. Ballard HS, Bondar H. Spontaneous subarachnoid hemorrhage in sickle cell anemia. *Neurology* 1957, 7 : 443-444.
4. Bridgers WH. Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia. *Am J Pathol* 1939, 15:353-361.
5. Cheatham ML, Brackett CE. Problems in management of subarachnoid hemorrhage in sickle cell anemia, *J Neurosurg* 1965, 23:488-493.
6. Close RA, Buchheit WA. The management of ruptured intracranial aneurysm in sickle cell anemia. *J Neurosurg* 1977, 47:761-765.
7. Clower BR, Sullivan DM, Smith RR. Intracranial vessels lack vasa vasorum. *J Neurosurg* 1984, 61:44-48.
8. Fadell EJ, Crone RI. Cerebral hemorrhage as a manifestation of the sickle-cell phenomenon. *Am J Obst Gynec* 1957, 73:212-214.
9. Gammal TE, Adams RJ, Nichols FT, McKie V, Milner P, McKie K, Brooks BS. MR and CT investigation of cerebrovascular disease in sickle cell patients. *AJNR* 1986, 7:1043-1049.
10. Garza-Mercado R. Pseudomoyamoya in sickle cell anemia. *Surg Neurol* 1982, 18 : 425-431.
11. Gerald B, Sebes JI, Langston JW. Cerebral infarction secondary to sickle cell disease: arteriographic findings. *AJR* 1980, 134 : 1209-1212.
12. Goldberg HI, Zimmerman RA. Central nervous system. *Seminars Roentgenol* 1987, 22: 205-212.
13. Greer M, Schotland D. Abnormal hemoglobin as a cause of neurologic disease. *Neurology* 1962, 12:114-123.

14. Haut A, Wintrobe MM. The hemoglobinopathies and thalassemias. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed 7. New York: McGraw-Hill, 1974, p 1614-1625.
15. Hebbel RP, Yamada O, Moldow CF, Jacob HS, White JG, Eaton JW. Abnormal adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium. *J Clin Invest* 1980, 64: 154-160.
16. Hebbel RP, Boogaerts MAB, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1980, 302-992.
17. Hilal SK, Solomon GE, Gold AP, Carter S. Primary cerebral arterial occlusive disease in children: part II. *Radiology* 1971, 99:87-94.
18. Hoff JV, Ritchey AK, Shaywitz BA. Intracranial hemorrhage in children with sickle cell disease. *AJDC* 1985, 139 : 1120-1123.
19. Hughes JG, Diggs LW, Gillespie CE. The involvement of the nervous system in sickle cell anemia. *J Pediatr* 1940, 17 : 166-184.
20. Love LC, Mickle JP, Sybert GW. Ruptured intracranial aneurysms in cases of sickle cell anemia. *Neurosurgery* 1985, 16:608-612.
21. Marinho HM, Pereira JM. Hemoglobinopatias. In Marinho HM (ed): *Hematologia*. Sao Paulo: Sarvier, 1984, p 37-78.
22. Numaguchi Y, Balsys R, Marc JA, O'Brien MS. Some observations in progressive arterial occlusions in children and young adolescents (Moyamoya disease). *Surg Neurol* 1976, 6:293-300.
23. Pavlakis SG, Bello J, Prohovnik I, Sutton M, Ince C, Mohr JP, Piomelli S, Hilal S, De Vivo DC. Brain infarction in sickle cell anemia: magnetic resonance imaging correlates. *Ann Neurol* 1988, 23:125-130.
24. Poor G, Gács G. The so-called «Moyamoya disease». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974, 37: 370-377.
25. Portnoy BA, Herion JC. Neurological manifestations in sickle-cell disease. *Ann Intern Med* 1972, 76:643-652.
26. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history in sickle cell disease. *Am J Med* 1978, 65 : 461-471.
27. Richards D, Nulsen FE. Angiographic media and the sickling phenomenon. *Surg Forum* 1971, 22:403-404.
28. Rothman SM, Nelson JS. Spinal cord infarction in a patient with sickle cell anemia. *Neurology* 1980. 30:1072-1076.
29. Rothman SM, Fulling KH, Nelson JS. Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. *Ann Neurol* 1986, 20 : 684-690.
30. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, Schwartz E. Effect of transfusion therapy on arteriography abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984, 63:162-169.
31. Sampson I, Pratila M, Pratilas V. Anesthetic management of cerebral aneurysmectomy in a sickle cell anemia patient. *Mt Sinai J Med* 1982, 49:326-328.
32. Seeler RA, Royal JE, Powe L, Goldberg HR. Moyamoya in children with sickle cell anemia and cerebrovascular occlusion. *J Pediatr* 1978, 93 : 808-810.
33. Solomon GE, Hilal SK, Gold AP, Carter S. Natural history of acute hemiplegia of childhood. *Brain* 1970, 93:107-120.
34. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA. Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *N Engl J Med* 1972, 287:846-849.
35. Zuzuki J, Takaku A. Cerebrovascular moyamoya disease. *Arch Neurol* 1969. 20:288-299.