

# ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

## Uma História Evitável

Ana Sofia SIMÕES, Pedro GARCIA, Isabel FERNANDES, Lurdes VENTURA,  
Rita SILVA, Deolinda BARATA

### RESUMO

**Introdução:** Na criança, a etiologia do acidente vascular cerebral (AVC) é conhecida em 75% dos casos, sendo a anemia de células falciformes (ACF) a mais frequente na criança de raça negra. O interesse deste caso clínico reside na forma de apresentação pouco habitual e curso evitável. **Caso clínico:** Criança de raça negra com 27 meses de idade, sem antecedentes relevantes, admitida por sinais neurológicos focais de instalação súbita. A tomografia computadorizada cranio-encefálica e ressonância magnética evidenciaram lesão isquémica aguda extensa e alterações compatíveis com AVC silencioso prévio. Analiticamente apresentava anemia normocítica, muitos drepanócitos de formação espontânea e 87% de hemoglobina S. Neste contexto, foi submetida a transfusão-permuta.

**Conclusão:** O AVC como complicação da ACF pode acontecer em idades precoces e surgir como quadro inaugural. Pensamos que se justifica divulgar o rastreio pré-natal e realizar um estudo da relação custo-benefício para a implementação de um rastreio neonatal desta patologia em Portugal.

### SUMMARY

#### SICKLE CELL DISEASE AND CEREBROVASCULAR STROKE A Preventable Event

A.S.S., P.G., I.F., L.V., R.S., D.B.:  
Unidade de Cuidados Intensivos  
Pediátricos. Hospital Dona Estefânia (CHLC). Lisboa

© 2011 CELOM

**Introduction:** About 75% of the children presenting with cerebrovascular stroke have an identified cause. For black children, the most common underlying condition is sickle cell disease. This case report describes a preventable natural history, with an unusual presenting feature.

**Case presentation:** 27th month black infant without relevant background, presented with an acute focal neurological deficit. Brain computed tomography scan showed extensive acute infarction, and magnetic resonance also revealed previous silent cerebral infarct. Blood sample showed normocytic anemia and spontaneous sickling of the red blood cells, with 87% hemoglobin S. Exchange transfusion was made.

**Conclusion:** Stroke, as a sickle cell disease complication, can occur at early ages and being the presenting sign. We consider that it would be worth spread the antenatal hemoglobinopathy screening programme, and evaluating the cost-effectiveness of a neonatal screening programme for sickle cell disease in Portugal.

## INTRODUÇÃO

De acordo com estudos recentes, o acidente vascular cerebral (AVC) na criança (até aos 19 anos de idade) tem uma incidência estimada em 2.3 por 100 000 crianças por ano<sup>1</sup>. Pode ser do tipo isquémico ou hemorrágico, e a sua etiologia, apresentação e evolução são distintas do descrito no adulto. A causa é estabelecida em cerca de 75% dos casos<sup>2</sup>, sendo a anemia de células falciformes (ACF) a etiologia mais frequente na criança de raça negra<sup>1,2</sup>. O interesse deste caso clínico reside na sua forma de apresentação pouco habitual e curso evitável à luz dos conhecimentos actuais.

## CASO CLÍNICO

Criança de raça negra, sexo masculino, 27 meses de idade, admitida na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por quadro compatível com AVC agudo.

Sem antecedentes pessoais relevantes e com desenvolvimento psico-motor considerado adequado, peso e estatura entre os percentis 50 e 75, imunizações actualizadas segundo o programa nacional de vacinação, sem vacinas extra-plano. Terceiro filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, naturais da Guiné; irmã de 15 anos saudável e irmão de 9 anos com anemia em estudo; sem outros antecedentes familiares relevantes.

Admitido por quadro súbito de hemiparésia direita, paralisia facial central homolateral, afasia, com pontuação

de 10 na escala de coma de Glasgow. Apresentava palidez marcada, à auscultação cardíaca era evidente sopro-sistólico grau III/VI audível em todo o pré-córdio, a auscultação pulmonar e a palpação abdominal não apresentavam alterações. Estava apirético, hemodinamicamente estável e com restante exame neurológico normal.

A avaliação laboratorial inicial revelou anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 7,9 g/dL, hematócrito 23,8%, VGM 86,9fl) com reticulocitose 325 300/microL (9,1%); muitos drepanócitos de formação espontânea, com cromatografia de hemoglobinas revelando 87% de hemoglobina S; fórmula leucocitária normal, plaquetas 455 000/ microL, proteína C reactiva 0,9 mg/dL, glicemia 121 mg/dL, bilirrubina total 1,32 mg/dL e directa 0,63 mg/dL, AST 46 e ALT 22UI/L, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, gama-GT, função renal, ionograma, proteínas totais e albumina normais.

Foi realizada tomografia computadorizada cranio-encefálica (TAC-CE) que revelou AVC isquémico agudo no território da artéria cerebral média (ACM) e artéria cerebral posterior esquerdas, e atrofia significativa do hemisfério cerebral direito (Figura 1). Realizou ecocardiograma transtorácico que evidenciou hipertrofia ventricular esquerda, com exclusão de trombos intracavitários.

No contexto de AVC isquémico como complicação de ACF, a criança foi admitida na UCIP para realização de transfusão-permuta. Os objectivos foram conseguidos com apenas meia volémia, atingindo-se valores de hemoglobina S de 28%. Foi submetida a ventilação mecânica electiva,

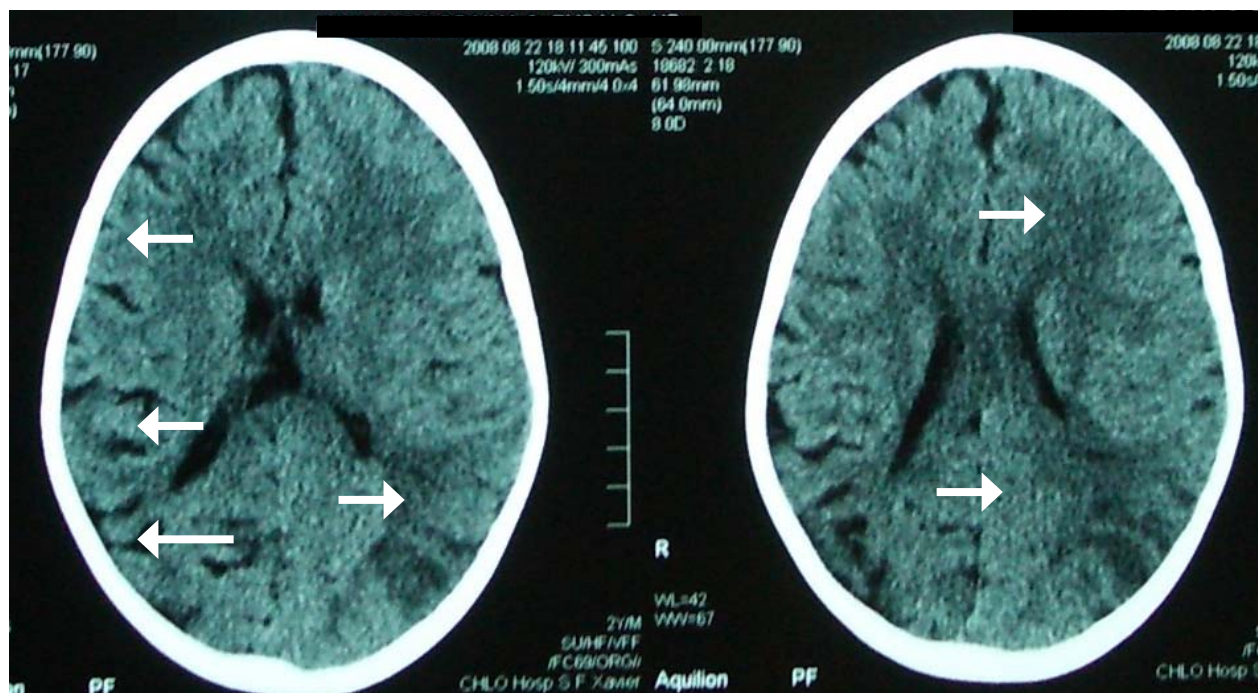


Fig. 1 – Imagem de TAC-CE, revelando AVC isquémico agudo no território da artéria cerebral média e artéria cerebral posterior esquerdas, e atrofia significativa do hemisfério cerebral direito (ilustrado através de setas).

analgesia e sedação com alfentanil e midazolam em perfusão e hidratação (1,5 vezes as necessidades diárias).

Durante o período de internamento realizou ecodoppler carotídeo que revelou tortuosidade marcada na porção distal da artéria carótida interna (ACI) direita e velocidades significativamente aumentadas nas ACI direita (400 cm/s) e esquerda (264cm/s); o exame de controlo na altura da alta evidenciou tortuosidade acentuada das ACI com melhoria das velocimetrias à direita (174 cm/s) e à esquerda (215 cm/s). O doppler transcraniano revelou velocimetria reduzida por efeito estenótico da ACI direita intracraniana, deficiente preenchimento por efeito doppler-cor nas ACM e anterior à direita, com velocimetrias de amplitude normal e circulação intracraniana esquerda sem alterações hemodinâmicas significativas; o respectivo exame de controlo na altura da alta evidenciou ACM esquerda com velocimetria reduzida, compatível com fluxo pós-estenótico de baixo débito, e melhoria à direita com quase normalização das velocimetrias. Realizou ressonância magnética (RM) encefálica, com estudo de difusão e angio-RM, que confirmou AVC isquémico agudo no hemisfério cerebral esquerdo no território da ACM, junção da ACM e cerebral anterior e junção da ACM e cerebral posterior esquerdas; este exame evidenciou alargamento focal de sulcos corticais a nível parietal direito, sugerindo lesões isquémicas antigas (Figura 2).

Procedeu-se ao estudo de trombofilia que revelou alterações transitórias do tempo de protrombina, D-dímeros, produtos de degradação do fibrinogénio e proteína S total,



Fig. 2 – Imagem de RMN-CE, revelando áreas de enfarte isquémico agudo no hemisfério cerebral esquerdo, cortico-subcorticais, e alargamento focal de sulcos a nível parietal direito, compatível com lesão isquémica antiga (ilustrado através de setas).

livre e activada, normais à data de alta; aPTT, fibrinogénio, antitrombina, proteína C e resistência à proteína C normais; o estudo molecular excluiu as alterações genéticas polimórficas factor V Leiden, protrombina g.20210G>A e MTHFR:c.1298A>C, evidenciando heterozigotia das variantes MTHFR:c.677C>T e PAI-1:675A. O doseamento de homocisteína foi normal.

Após 21 dias de internamento a criança encontrava-se melhorada, com hemiparésia de predomínio braquial direito. Teve alta com indicação para iniciar regime de transfusão de concentrado eritrocitário em ambulatório de forma a manter valores de hemoglobina S <30%, medicada com ácido fólico e orientada para as consultas de Hematologia, Neurologia, Cardiologia e Medicina Física e Reabilitação. Posteriormente, sob a orientação da Hematologia, foi proposto transplante de medula óssea. Passado um ano do internamento, a criança apresenta parésia facial central e hemiparésia braquial direita sequelares, com ligeiro atraso do desenvolvimento psico-motor.

## DISCUSSÃO

O AVC como complicação da ACF é mais frequente a partir dos dois anos de idade e quase sempre precedido de outras manifestações da doença<sup>3,4</sup>. No entanto, como o presente caso ilustra, o AVC pode acontecer em idades precoces e surgir como quadro inaugural da doença. As manifestações clínicas da ACF resultam de diferentes graus de hemólise intravascular, isquémia microvascular e lesão de órgão<sup>3,5</sup>. A tradução clínica destes eventos fisiopatológicos poderá ser resumida em quatro categorias distintas: anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas, infecção e disfunção de órgão (sistema nervoso central, retina, rim, fígado, baço e/ou pulmão). O AVC é uma das complicações descritas, classicamente diagnosticado após quadro clínico evidente e perceptível, mas que pode manifestar-se de forma silenciosa, sendo em parte responsável pelos défices cognitivos que condicionam agravamento das dificuldades de aprendizagem em crianças com importante absentismo escolar.

Hoje em dia, algumas das complicações da ACF são evitadas através de antibioterapia profilática, imunização contra *Streptococcus pneumoniae* (para além do cumprimento do programa nacional de vacinação) e suplementação com ácido fólico<sup>5</sup>.

Estudos sobre a prevenção primária de doença cerebrovascular permitiram caracterizar crianças com risco acrescido de AVC, através da velocimetria da circulação intracraniana medida em doppler transcraniano. Estas crianças têm indicação para iniciar terapêutica transfusional regular simples com o objectivo de manter níveis de hemoglobina S <30%<sup>1,3,68</sup>. Em fase aguda, como se percebe no caso apresentado, este estudo ecográfico tem menos interesse pois reflecte a dinâmica da circulação cerebral durante o acidente vascular, podendo mascarar alterações pré-

-existentes. A RM é o exame complementar mais sensível para o diagnóstico de AVC isquémico<sup>3,4</sup>. A prevenção secundária de AVC é conseguida através de transfusões regulares ou, nalguns casos, terapêutica de manutenção com hidroxiureia<sup>3,4</sup>.

A transfusão permuta consiste na remoção de eritrócitos S com substituição por eritrócitos normais exógenos<sup>1,5,9</sup>. Desta forma permite reduzir complicações hemolíticas, diminuir a viscosidade sanguínea e aumentar o transporte de oxigénio, prevenindo novos eventos vaso-oclusivos. A grande contribuição da transfusão permuta em relação à transfusão simples consiste na sua capacidade de diminuição da viscosidade sanguínea, parâmetro alterado num doente com ACF e agravado pela desoxigenação sanguínea. A transfusão permuta é actualmente considerada terapêutica inicial no AVC isquémico, melhorando o seu prognóstico. No presente caso foi possível atingir valores de hemoglobina S <30% com apenas meia volémia sem que ocorressem eventos vasculares *de novo* e com melhoria do quadro neurológico.

Numa criança com história de AVC devem ser excluídos outros factores de risco vascular<sup>1</sup>. No caso descrito, o estudo molecular revelou heterozigotia para duas alterações genéticas polimórficas predisponentes para trombose (MTHFR:c.677C>T e PAI-1:675A) que isoladamente e sem a presente tradução clínica não teriam qualquer significado, mas que neste contexto explicaram a indicação para transplante de medula óssea.

Em Portugal, como na restante Europa e Estados Unidos da América, a ACF é uma doença rara<sup>10,11</sup> de distribuição geográfica heterogénea, com *bolsas demográficas* de alta prevalência. Mesmo assim, em determinadas áreas como alguns estados dos Estados Unidos da América, algumas regiões de Espanha, França e Inglaterra, o rastreio da doença em recém-nascidos é uma realidade, contribuindo para a redução da mortalidade e morbidade destes doentes, através da implementação de medidas profiláticas de forma atempada<sup>5,12</sup>.

Em Portugal, existe um programa de rastreio populacional do estado de portador assintomático (desde 1989) e de diagnóstico pré-natal da ACF (desde 1990), no âmbito do programa nacional de controlo das hemoglobinopatias. A sua formulação mais recente encontra-se regulada por uma circular normativa da Direcção-Geral da Saúde (18/DSMIA de 07/09/2004). Nesta circular, é proposta a pesquisa de hemoglobinopatia a todas as mulheres em idade reprodutiva, em particular nas consultas de planeamento familiar ou na primeira consulta da gravidez, com a seguinte metodologia: após solicitar o hemograma, pedir o estudo das hemoglobinas quando se verificar anemia e/ou microcitose e/ou hipocromia (após exclusão de sideropenia), hemoglobina elevada (sem história de patologia associada ou hábitos tabágicos acentuados), parâmetros normais mas a família da mulher ou do parceiro é oriunda dos distritos com maior prevalência de hemoglobina S (Beja, Évora, Faro, Leiria, Lisboa, Santarém e Setúbal) ou das comunidades de imigrantes de países africanos, sub-continentes indiano, Timor, Brasil, Europa do

Leste e Ásia. Como o presente caso ilustra, o incumprimento deste rastreio pode conduzir a resultados adversos evitáveis, sendo premente a sua maior divulgação. A organização de um registo nacional das hemoglobinopatias, até à data inexistente, parece-nos crucial para um melhor entendimento do impacto da doença na população portuguesa, possibilitando a realização de um estudo da relação custo-benefício da implementação de um rastreio neonatal universal em Portugal.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a João Lavinha do Departamento de Genética do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, pela sua disponibilidade na revisão e discussão do artigo.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. ROACH ES, GOLOMB MR, ADAMS R et al: Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39:2644-91
2. JOHNSTON MV: Acute Stroke Syndromes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia. Saunders 2004;2035-6
3. DOVER GJ, PLATT OS: Sickle Cell Disease. In: Nathan DG, Orkin SH, Thomas A, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Saunders 2003;790-841
4. DICKERHOFF R, PONGRATZ E, SCHEEL-WALTER HG: Cerebral Infarct and Hemorrhage in Patients with Sickle Cell Disease. *Klin Padiatr* 1994;206:381-4
5. ALIYU ZY, TUMBLIN AR, KATO GJ: Current Therapy of Sickle Cell Disease. *Haematologica* 2006;91(1):7-10
6. ADAMS RJ: Lessons from the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study. *J Child Neurol* 2000;15(5):344-9
7. JONES A, GRANGER S, BRAMBILLA D et al: Can Peak Systolic Velocities be Used for Prediction of Stroke in Sickle Cell Anemia? *Pediatr Radiol* 2005;35(1):66-72
8. MAZUMDAR M, HEENEY MM, COLIN M, LIEU S: Preventing Stroke Among Children With Sickle Cell Anemia: An Analysis of Strategies That Involve Transcranial Doppler Testing and Chronic Transfusion. *Pediatrics* 2007;120:e1107-16
9. SWERDLOW P: Red Cell Exchange in Sickle Cell Disease. *Am Soc Hematol* 2006;48-53
10. MODEL B, DARLINSO M: Haemoglobinopatias Worldwide. *Bull WHO* 2008;86:480-7
11. MARTINS MC, OLIM G, MELO J, MAGALHÃES HA, RODRIGUES MO: Hereditary Anaemias in Portugal: Epidemiology, Public Health Significance, and Control. *J Med Genet* 1993;30:235-9
12. TELFER P, COEN P, CHAKRAVORTY S: Clinical Outcomes in Children with Sickle Cell Disease Living in England: a Neonatal Cohort in East London. *Haematologica/hematol J* 2007;92:905