

Cavernomas Cerebrais: Patologia Benigna?

Apresentação de um Caso Clínico

MAFALDA CARMONA OLIVEIRA, ANTÓNIO LEVY GOMES

Unidade de Neurologia Pediátrica
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria

Resumo

Os cavernomas cerebrais são malformações vasculares raras do sistema nervoso central que se podem manifestar em qualquer idade. Sendo muitas vezes assintomáticos, as manifestações clínicas dependem da localização e do estadio evolutivo das lesões. As formas de apresentação mais frequentes são as crises comiciais, a sintomatologia pseudotumoral e a hemorragia intracraniana. Com o desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, sobretudo da ressonância magnética, têm surgido novos dados sobre a incidência, a evolução natural e o prognóstico desta situação. Como consequência, nos últimos anos a atitude terapêutica face aos cavernomas tem vindo a ser questionada. Parece haver cada vez mais adeptos da opinião de que se trata afinal de uma patologia benigna com uma consequente maior restrição nas indicações para um tratamento cirúrgico.

Os autores apresentam um caso clínico de cavernomatose múltipla que se manifestou aos 14 meses de idade sob a forma de convulsões focais. Abordam o diagnóstico, a terapêutica e o prognóstico desta situação, com base nos dados mais recentes da literatura.

Palavras-Chave: Cavernomas, convulsões focais, ressonância magnética, criança.

Summary

Cerebral Cavernomas: A Benign Condition? Case Report

Cerebral cavernomas are rare vascular malformations of the Central Nervous System that can be detected at any age. Although frequently asymptomatic, clinical symptoms depend on their location and evolutionary stage. Seizures, mass lesion and intracranial hemorrhage are the most common presenting clinical forms. In the last years, with the improvement of neuroimaging techniques, new data have emerged on the incidence, natural course and prognosis of

cavernomas. In the light of these, indications for surgical treatment are being questioned and restricted, as seems to be increasing the number of those who believe that this might be a potentially benign condition.

The authors report a case of multiple cerebral cavernomas presented at the age of 14 months with focal seizures. They discuss the diagnosis, treatment and prognosis of this situation based on recent literature.

Key-Words: Cavernomas, focal seizures, magnetic resonance imaging, child.

Introdução

Os cavernomas são malformações vasculares congénitas constituídas por conglomerados de vasos sinusoidais dilatados formados por uma camada única de células endoteliais, caracteristicamente sem tecido nervoso entre eles e geralmente bem delimitados por gliose periférica. Apresentam com frequência calcificações e depósitos de hemossiderina no seu interior em consequência de hemorragia^(1, 2). Podem ser únicos ou múltiplos, de ocorrência esporádica ou familiar^(1, 3-8) e podem encontrar-se praticamente em qualquer local no SNC⁽⁷⁻⁹⁾. A localização mais frequente é supratentorial, nos hemisférios cerebrais⁽¹⁻⁸⁾. Por vezes surgem associados a outras malformações vasculares em diversos órgãos e sistemas^(2, 4-8).

As manifestações clínicas dependem da localização e do volume das lesões^(1, 2, 5). As formas de apresentação clínica mais frequentes são a epilepsia (50 a 70% dos casos), com predomínio de crises parciais, a clínica pseudo-tumoral (20%) e a hemorragia intracraniana^(1, 2, 4, 10-12).

A Ressonância Magnética (RM) é a técnica de neuroimagem de eleição para o diagnóstico e o seguimento destas malformações^(1-5, 8, 10-12). O desenvolvimento das técnicas neuroradiológicas, sobretudo nas duas últimas décadas, trouxe novos dados sobre a incidência, a preva-

Correspondência: Mafalda Oliveira
Av. Sacadura Cabral, 27 - 1.º Dto.
1000 Lisboa
Telef. 91 922 27 22

Aceite para publicação em 12/01/2001.
Entregue para publicação em 12/12/2000.

lência, a evolução e a história natural dos cavernomas o que tem feito levantar algumas questões. O número de novos casos diagnosticados nos últimos anos parece indicar que se trata de uma patologia mais frequente do que anteriormente se pensava (8, 10, 11).

Por outro lado, o seguimento a longo prazo dos doentes e dos portadores assintomáticos tem fornecido novos dados sobre a evolução natural destas lesões (1, 11). A hipótese de se poder tratar de uma patologia potencialmente benigna (1, 2, 11) tem conduzido a uma maior restrição das indicações para o tratamento cirúrgico, anteriormente considerado de eleição pelos riscos potenciais da própria lesão (6, 7, 9, 13).

Apresenta-se um caso de cavernomatose múltipla que se manifestou sob a forma de convulsões focais numa criança de 14 meses de idade. A investigação etiológica revelou a presença de duas malformações cavernosas (frontal direita e parietal esquerda profunda). Cinco meses depois foram identificadas três novas lesões nas imagens de ressonância magnética de controle. Com base na literatura especializada mais recente, os autores discutem os métodos de diagnóstico, a terapêutica e o prognóstico desta situação.

Caso Clínico

GMLG, do sexo masculino, raça caucasiana, segundo filho de pais não consanguíneos. A mãe, de 35 anos, sofre de hipertensão arterial (HTA) crónica e cefaleias bitemporais episódicas. A avó materna tem epilepsia e HTA. A gestação foi vigiada e decorreu sem incidentes relevantes até às 29 semanas. Nesta altura, por pré-eclâmpsia materna, foi realizado o parto (cesareana) na Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC). A criança nasceu com uma somatometria adequada à idade de gestação (peso: 1705 g, perímetro cefálico: 26 cm) e com um Apgar de 3 ao 1.º minutos e 8 ao 2.º minuto, tendo ficado internada na Unidade de Cuidados Intensivos da MAC. Para além de ventilação mecânica (nas primeiras 24 horas de vida), icterícia moderada tratada com fototerapia e anemia da prematuridade não são referidas outras complicações no período neonatal. A primeira ecografia transfontanelar revelou hiperecogenicidade parieto-occipital e hemorragia do plexo coroideu de grau I que não foram evidenciadas em ecografias posteriores. Foi seguida em Consulta de Desenvolvimento na MAC com adequado desenvolvimento psicomotor: sentou-se aos 6 meses, gatinhou aos 8 meses e aos 14 meses andava agarrado.

Aos 14 meses, em pleno estado de saúde aparente, foi observada a primeira convulsão caracterizada por tremor da pálpebra superior direita, desvio da comissura labial para a esquerda e movimentos tónico-clónicos dos mem-

broso esquerdo, com uma duração de cerca de 10 minutos. Seguiram-se outras convulsões com as mesmas características, progressivamente mais frequentes e mais prolongadas, que não cederam à medicação com carbamazepina (5 mg/kg/dia) instituída no hospital da sua área de residência. Três dias depois, por manutenção do quadro, foi trazido pelos pais ao serviço de urgência do Hospital de Santa Maria (HSM).

À entrada foi observada uma convulsão tónico-clónica focal com características semelhantes. No período pós-crítico apresentava assimetria da força muscular, parestesia e espasticidade à esquerda e Babinski assimétrico, tendo ficado internado na Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos deste hospital. As convulsões cederam após instituição de terapêutica com fenitoína. No dia seguinte o exame neurológico era absolutamente normal. Os exames laboratoriais realizados não revelaram quaisquer alterações (Quadro I) com excepção dos exames imagiológicos, que conduziram ao diagnóstico. A tomografia computadorizada (TC) crâneo-encefálica, realizada à entrada, revelou a presença de duas lesões nodulares espontaneamente hiperdensas: uma lesão frontal direita, homogénea com discreta calcificação periférica e uma lesão mais heterogénea envolvendo a corona radiata à esquerda (parietal profunda), predominantemente hiperdensa, ambas com edema perilesional e efeito de massa local. Estas imagens eram compatíveis com hematomas e evidenciavam sinais de hemorragia recente e antiga.

QUADRO I Exames Laboratoriais Realizados

Hemograma completo
Doseamento sérico da Proteína C reactiva
Glicémia
Ureia e creatinina séricas
Ionograma sérico
Gasimetria arterial
Estudo da coagulação: contagem plaquetária, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, fibrinogénio, doseamento de anti-trombina III, anticorpo anti-cardiolipina, proteína C e proteína S livre
TC e RM crâneo-encefálicas
Ecodoppler carotídeo e transcraniano
Observação cardiológica
Observação oftalmológica
Exame citológico e exame bacteriológico do líquido
Serologias virais (soro e líquido): VCM, VHS, Varicela zoster, Parotidite, Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Echovirus, Coxsackie, VIH 1 e 2

TC - tomografia computadorizada, RM - ressonância magnética, VCM - Vírus citomegálico, VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana, VHS - Vírus Herpes simplex

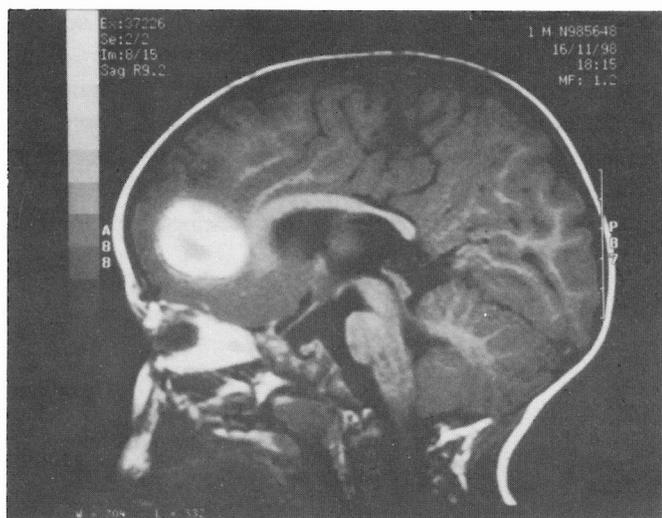


FIG. 1 – Imagem de ressonância magnética (corte sagital; imagem ponderada em T2) que mostra um volumoso cavernoma de localização frontal. É característico o centro com sinal de intensidade mista, em que a área de sinal hipointenso corresponde a depósitos de hemossiderina, representativos de hemorragia antiga.

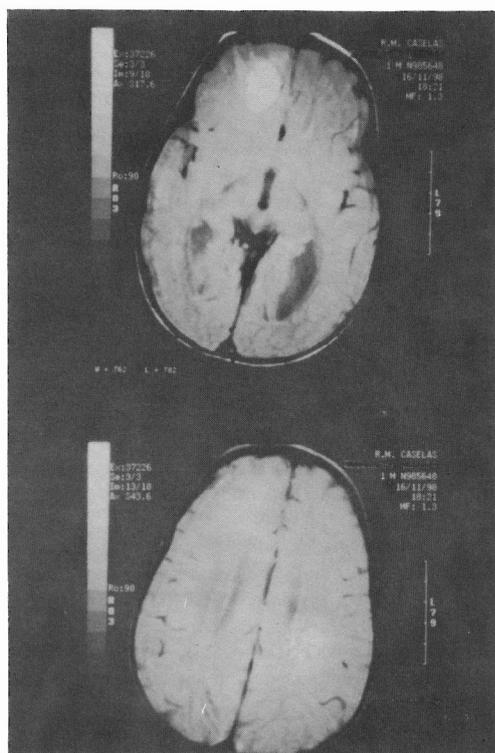


FIG. 2 – Imagens de ressonância magnética do doente (cortes axiais; imagens ponderadas em T2) que mostram as duas malformações cavernosas, frontal direita (imagem superior) e parietal esquerda profunda (imagem inferior). São bem visíveis o halo envolvente, de sinal hipointenso, correspondente a hemossiderina e o centro hiperintenso, reticulado, representativo de hemorragia recente (metahemoglobina), imagens características destas lesões.

Perante estes resultados a primeira hipótese de diagnóstico colocada foi a de se tratar de malformações vasculares, arteriovenosas ou cavernosas, embora fosse intrigante o facto de sangrarem duas lesões em simultâneo. As características das lesões e a existência de edema perilesional não permitiam excluir a hipótese de se poder tratar de lesões neoplásicas. Por último, estas imagens poderiam ainda ser compatíveis com fenómenos de trombose, impondo-se um estudo da coagulação e a exclusão de possíveis focos embolígenos, embora não houvesse uma clínica sugestiva.

As imagens de ressonância-magnética (RM) foram compatíveis com malformações cavernosas, com sinais evidentes de hemorragia recente e antiga (Figuras 1 e 2). A hipótese de se tratar de malformações arteriovenosas tornou-se pouco provável dada a ausência de fluxo, de uma artéria alimentadora ou de uma veia de drenagem que caracterizam este tipo de lesões. O estudo da coagulação, a avaliação cardiológica e o ecodoppler carotídeo e transcraniano não revelaram alterações significativas.

No quinto dia de internamento surgiram novas convulsões de curta duração na sequência de uma intercorrência febril, compatível com um síndrome gripal, motivo por que foi realizada uma punção lombar. Não se encontraram alterações nos exames citológico, bioquímico e bacteriológico do líquido e as serologias virais realizadas simultaneamente no soro e no líquido foram negativas (Quadro I). Não se registaram mais crises convulsivas durante o internamento e a criança teve alta para a Consulta de Neuropediatria do HSM medicada com um anti-convulsivante oral.

Aos 19 meses foi efectuada uma RM de controlo que evidenciou novas lesões cavernosas na substância branca, perfazendo um total de cinco lesões. Actualmente, com 3 anos, continua sob terapêutica anti-convulsivante oral, sem evidência de crises convulsivas e apresenta apenas um discreto atraso do desenvolvimento global. Até à data não foi considerado um tratamento cirúrgico por se ter obtido um bom controle de sintomatologia com terapêutica médica.

Discussão

Desconhece-se a incidência real desta patologia na população. Sabe-se que a incidência de cavernomatose múltipla pode atingir os 73% na presença de história familiar de malformações semelhantes⁽⁴⁾. As formas familiares da doença, por vezes associadas a outras malformações vasculares têm sido amplamente estudadas nos últimos anos^(1, 3-7, 14). Foi recentemente localizado no cromossoma 7 o gene CCM1 que parece ser responsável por uma forma de transmissão autossômica dominante,

mas existem evidências de que pelo menos outro gene poderá estar implicado ⁽⁷⁾. No caso descrito não encontramos evidência de cavernomas nos familiares da criança, embora os antecedentes familiares e o facto de se tratar de cavernomatose múltipla nos tivessem levado a investigar essa hipótese.

Desde o advento da TC e sobretudo da RM que se multiplicaram os casos de malformações cavernosas sintomáticas e assintomáticas descritas na literatura. Estas técnicas são unanimemente consideradas como os exames neuroradiológicos de eleição para o diagnóstico e seguimento dos cavernomas, cujas imagens características se encontram pormenorizadamente descritas na literatura ^(1, 2, 4, 8, 10-12).

É ao desenvolvimento da neuroimagem e ao trabalho de vários autores que se têm dedicado nos últimos anos ao estudo desta patologia que se devem os conhecimentos que temos hoje sobre a sua história natural e evolução. Desde há muito que os cavernomas eram temidos pelo conhecimento do risco de hemorragia e da possibilidade de crescimento das lesões. Actualmente pensa-se que a hemorragia raramente se estende para além da própria lesão e do parênquima adjacente (no caso dos cavernomas de localização supratentorial) e que na maioria dos casos é assintomática ^(1, 8, 11). É provável que o aumento de tamanho das lesões, que ocorre ao longo de vários anos, seja causado pelas hemorragias sucessivas e pela organização e gliose subsequentes ⁽¹⁾. Recentemente Notelet et col. ⁽¹⁵⁾ demonstraram a existência de capacidade proliferativa das células endoteliais dos cavernomas cerebrais, o que pode explicar não só os fenómenos de trombose e hemorragia como também o crescimento e o aparecimento de novo destas lesões.

As convulsões, que constituem o sintoma mais frequente dos cavernomas supratentoriais, poderão ser causadas principalmente pelos efeitos irritantes do sangue e dos depósitos de hemossiderina no córtex adjacente às malformações ⁽¹⁾. No entanto é infrequente a ocorrência de sintomas provocados por duas lesões em simultâneo ⁽¹¹⁾, como sucedeu no caso descrito. As manifestações clínicas graves parecem estar mais relacionadas com a localização dos cavernomas em áreas críticas, como o tronco cerebral ou a medula, do que com o crescimento das lesões ou com hemorragia intracraniana ⁽¹⁾.

O número de novos casos diagnosticados nos últimos anos, que atingem ambos os sexos e todas as idades ^(4, 10, 11, 13) faz-nos pensar que esta patologia é mais comum do que se julgava. Este facto e a frequência de cavernomas cerebrais assintomáticos, aliados ao número crescente de casos descritos que se mantêm sem sintomas apenas com o tratamento médico, tem levado a uma progressiva restrição das indicações para o tratamento cirúrgico desta patologia. Actualmente e considera-se que têm indicação

para tratamento cirúrgico os doentes em que não se consegue um controle eficaz da sintomatologia com o tratamento médico, os doentes com défices neurológicos graves, recorrentes ou progressivos e aqueles que sofreram hemorragia intracraniana, desde que tenham lesões acessíveis cirurgicamente ⁽¹¹⁾. Nas lesões de difícil acesso os riscos da própria cirurgia poderão ser superiores ao risco de uma hemorragia grave ⁽⁴⁾.

Bibliografia

1. Kattapong VJ, Hart BL, Dadis LE. Familial cerebral cavernous angiomas: clinical and radiologic studies. *Neurology* 1995; 45: 492-7.
2. Requena I, Arias M, López-Ibor L, Pereiro I, Barba A, Alonso A, Monton E. Cavernomas of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 590-4.
3. Garcia-Moreno JM, Gamero MA, Lucas M, Garcia-Bravo B, Rodriguez L, Izquierdo G. Cavernomatosis cerebral familiar asociada a angiomas cutaneos. *Rev Neurol (Barcelona)* 1988; 27 (157): 484-90.
4. Delgado EC, Martín AP, Gutiérrez JLG, Herrero, JAE, Martínez AM, Pérez MG. Cavernomas cerebrales. Analisis retrospectivo de una serie de 24 casos. *Neurologia* 1995; 10 (7): 277-82.
5. Mason I, Aase JM, Orrison WW, Wicks JD, Seigel RS, Bicknell JM. Familial cavernous angiomas of the brain in an Hispanic family. *Neurology* 1988; 38: 324-6.
6. Dobyns WB, Michels VV, Groover RV, Mokri B, Trautmann JC, Forbes GS, Laws ER Jr. Familial cavernous malformations of the central nervous system and retina. *Ann Neurol* 1987; 21: 578-83.
7. Labauge P, Enjolras O, Bonerandi J-J, Laberge S, Dandurand M, Joujoux J-M, Tournier-Lasserre E. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 250-4.
8. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, Johnson PC, Hoenig-Rigamonti K, Knight JT, Spetzler RF. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; 319: 343-7.
9. Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW. Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 1991; 75: 32-9.
10. Farmer J-P, Cosgrove GR, Villemure J-G, Meagher-Villemure K, Tampieri D, Melanson D. Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology* 1988; 38: 1699-1704.
11. Churchyard A, Khangure M, Grainger K. Cerebral cavernous angioma: a potentially benign condition? Successful treatment in 16 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1040-5.
12. Vaquero J, Salazar J, Martínez R, Martínez P, Bravo G. Cavernomas of the central nervous system: clinical syndromes, CT Scan diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 85: 29-33.
13. Tagle P, Huete I, Méndez J, Villar S. Intracranial cavernous angioma: presentation and management. *J Neurosurg* 1986; 64: 720-3.
14. Notelet L, Chapon F, Khoury S, Vahedy K, Chodkiewicz JP, Courtheoux P et col. Familial cavernous malformations in a large French kindred: mapping of the gene to the CCM1 locus on chromosome 7q. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(1): 40-5.
15. Notelet L, Houtteville JP, Khoury S, Lechevalier B, Chapon F. Proliferating cell nuclear antigen in cerebral cavernomas: an immunocytochemical study of 42 cases. *Surg Neurol* 1997; 47(4): 364-70.