

# Acidente Vascular Cerebral Isquémico num Lactente Filho de Mãe Vegana

## Ischaemic Stroke in a Child of a Vegan Mother

Joana Amaral, Marta Ezequiel, Catarina Luís  
Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Acta Pediatr Port 2018;49:66-70  
DOI: 10.21069/APP.2018.9001

### Resumo

O acidente vascular cerebral é uma doença rara na infância (2,7 por 100 000 crianças por ano). A hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para a aterosclerose prematura, sendo habitualmente secundário a mutações na enzima metilte-trahidrofolato redutase ou défice de vitamina B12, na idade pediátrica. Descreve-se o caso clínico de um lactente de 10 meses, observado no serviço de urgência por queda da própria altura, com diminuição dos movimentos espontâneos do hemisfério esquerdo e com postura flexora do membro superior esquerdo. A tomografia computadorizada realizada na admissão mostrava imagens de hipodensidade nos corpos estriados bilaterais, e a ressonância magnética lesões isquémicas nas áreas das artérias lenticulo-estriadas externas. Analiticamente apresentava aumento da homocisteína sérica (25,2 µmol/L) e défice de vitamina B12 (< 150 pg/mL). A mãe apresentava igualmente défice de vitamina B12, associado a dieta vegana. Foi feita suplementação com vitamina B12, iniciada a diversificação alimentar com introdução da carne, verificando-se normalização dos níveis de homocisteína sérica. Após seis meses de cumprimento do plano terapêutico de medicina física e de reabilitação não eram objetiváveis assimetrias sequelares.

A dieta vegana pode associar-se a défices nutricionais que obrigam a uma vigilância nutricional por um profissional experiente, nos casos em que esta seja a opção materna durante a gravidez, sobretudo se prolongada no período de aleitamento materno, e/ou na criança ou adolescente.

**Palavras-chave:** Isquemia Cerebral/etiologia; Hiper-Homocisteinemia; Homocistinúria/complicações; Lactente; Acidente Vascular Cerebral/etiologia; Dieta Vegana/efeitos adversos

### Abstract

Ischaemic stroke is a rare disease in childhood (2.7 per 100 000 children per year). Hyperhomocysteinaemia is an independent risk factor for premature atherosclerosis that in the paediatric population is most frequently secondary to mutations in the enzyme methyltetrahydrofolate reductase or vitamin B12 deficiency. A 10-month-old infant was observed in the emergency department due to a fall from standing height, presenting with a decrease in spontaneous movements of the left hemibody and with a flexed posture of the left arm. Computed tomography documented a bilateral hypodensity in the striate bodies, and ischaemic lesions in the areas of the external lenticulostriate arteries were evident on cerebral magnetic resonance imaging. Blood tests revealed an increase in serum homocysteine (5.2 µmol/l) and vitamin B12 deficiency (<150 pg/ml). Vitamin B12 deficiency was also diagnosed in the patient's mother, due to a vegan diet. Vitamin B12 supplementation as well as food diversification, through introduction of meat, were initiated, followed by normalisation of serum homocysteine levels. After six months of physical rehabilitation no long-term sequelae of stroke were identifiable. A vegan diet during pregnancy may be

associated with nutritional deficits with serious repercussions on the child's health that require judicious surveillance by an experienced professional, especially if prolonged throughout breastfeeding, and/or in childhood or adolescence.

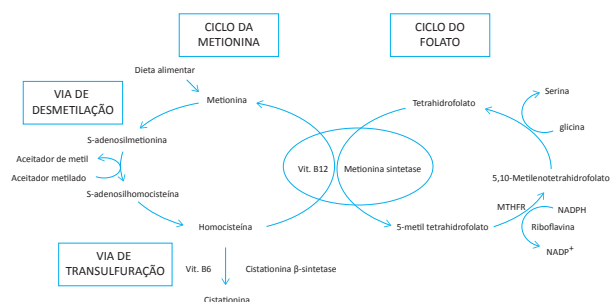
**Keywords:** Brain Ischemia/aetiology; Diet, Vegan/adverse effects; Homocystinuria/complications; Hyperhomocysteinaemia; Infant; Stroke/aetiology

### Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença rara na infância, afetando 2,7 por 100 000 crianças por ano. Em muitos casos a etiopatogenia é desconhecida e multifatorial. Os estudos recentes que investigaram a relação entre trombofilias e estes eventos apresentam resultados contraditórios e difíceis de interpretar, quer pelo pequeno número de doentes para estudo, quer pela impossibilidade de obter uma amostra controlo.<sup>1</sup> As causas de AVC isquémico em idade pediátrica estão primariamente relacionadas com eventos cardíacos e alterações do fluxo cerebral e, menos comumente, com alterações hematológicas, coagulopatias, doenças

hereditárias do metabolismo, doenças neurocutâneas ou, ainda menos frequente, com vasoespasmos induzido por drogas, toxinas ou inflamação vascular.<sup>2</sup>

A homocisteína é um aminoácido sulfurado que se forma a partir da metionina durante o seu ciclo, nas reações dependentes da S-adenosilmetionina, num processo que envolve vitaminas do complexo B. A vitamina B6 é um cofator da cistationa sintetase, que converte irreversivelmente a homocisteína em cistationa. Noutra reação para a formação do composto 5-metil tetrahydrofolato, o folato cede o seu grupo metil para a homocisteína através da metionina sintetase, a qual tem a vitamina B12 como cofator. A enzima metiltetrahydrofolato redutase (MTHFR) reduz o composto 5,10-metil tetrahydrofolato a 5-metil tetrahydrofolato.<sup>3</sup> Na Fig. 1 ilustra-se o metabolismo da metionina.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Metabolismo da metionina<sup>4</sup> (reprodução autorizada pela autora).

A hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para a aterosclerose prematura.<sup>1</sup> As causas genéticas são muito raras, com uma incidência aproximada de um em 100 000-2 000 000 nascimentos.<sup>2</sup>

A maioria dos estudos publicados que encontraram uma relação entre estados de hiperhomocisteinemia e eventos trombóticos venosos foram feitos na idade adulta, verificando-se associações estatisticamente significativas em idades inferiores a 40 anos. Estes resultados são concordantes com os verificados em crianças com tromboembolismo sintomático.<sup>5</sup>

Estudos experimentais colocam em evidência que estados de hiperhomocisteinemia condicionam disfunção endotelial, por diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico vasodilatador e aumento do stress oxidativo. Estas alterações causam instabilidade na parede arterial, promovendo a aterosclerose e disseção arterial e a ativação plaquetária.<sup>6</sup>

Atualmente é recomendada a análise dos níveis de homocisteína em todos os casos de eventos trombóticos involuáres em crianças.<sup>7</sup>

As alterações mais comuns para hiperhomocisteinemia grave resultam de mutações na via de transulfuração da enzima cistationa beta-sintetase, de hereditariedade

autossómica recessiva.<sup>3</sup> Doentes com este defeito congénito sofrem eventos cardiovasculares precocemente na vida. Os casos de estados de hiperhomocisteinemia ligeira ou moderada estão, por sua vez, frequentemente associados a defeitos na via de remetilação que envolve a enzima metiltetrahydrofolato redutase, nomeadamente o alelo *MTHFR-677T*, sendo este defeito a causa de hiperhomocisteinemia genética mais prevalente.<sup>5</sup> As complicações devidas ao aumento da homocisteína em circulação são muito heterogéneas, e incluem manifestações de hepatite, pancreatite, distonias, enfartes tromboembólicos, perda de visão secundária a ectopia da lente, osteoporose e atraso do desenvolvimento psicomotor.<sup>2</sup>

As concentrações de homocisteína são assim influenciadas por variados determinantes, como a idade, o sexo, a concentração plasmática de folato, vitamina B6 e vitamina B12, a concentração de creatinina e o uso de hormonas, suplementação vitamínica e medicação anti-folato. As concentrações de folato são inversamente proporcionais às concentrações de homocisteína.<sup>8</sup>

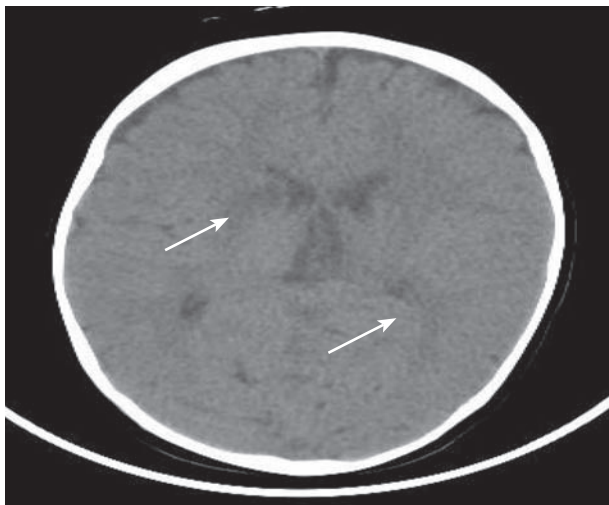
Estas concentrações são determinadas pela presença de folato na dieta.<sup>9</sup> A deficiência de folato da dieta é provavelmente causa *major* de hiperhomocisteinemia, sobretudo nos países subdesenvolvidos.<sup>8</sup> Por outro lado, alguns estudos, em países desenvolvidos, colocam em evidência o aumento dos níveis de homocisteína associado a diminuição dos níveis de vitamina B12, em recém-nascidos sob aleitamento materno exclusivo.<sup>5</sup>

## Caso Clínico

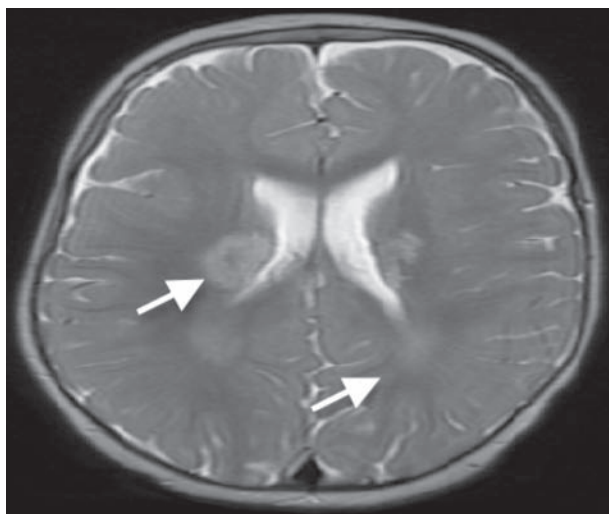
Lactente de 10 meses, previamente saudável, tendo como antecedentes familiares relevantes irmão nado-morto às 39 semanas de causa indeterminada, e pais de nacionalidade indiana, com regime alimentar vegano. Admitido no serviço de urgência por queda da própria altura, com posterior início de prostração e diminuição dos movimentos espontâneos do hemicorpo esquerdo. No serviço de urgência foi observado em equipa multidisciplinar. A observação pela ortopedia destacou assimetria dos movimentos espontâneos dos membros superiores, com diminuição dos movimentos à esquerda, tendo feito radiografia do membro ipsilateral que se revelou sem alterações. A avaliação por oftalmologia e cardiologia não revelou também nenhuma alteração.

Posteriormente foi avaliado por neuropediatria, apresentando no exame neurológico hipotonia generalizada com franca assimetria dos movimentos espontâneos, por diminuição no hemicorpo esquerdo, assumindo uma postura flexora no membro superior esquerdo, com reflexos osteotendinosos bicipitais, tricipitais e rotulianos simétricos.

A tomografia computadorizada revelou hipodensidades nos corpos estriados bilateralmente, a sugerir enfartes em território perfurante das artérias cerebrais médias (Fig. 2). Realizou angio-ressonância magnética no quinto dia de evolução do quadro, que mostrou lesões isquémicas agudas / subagudas no território das artérias lenticulo-estriadas externas, de causa indeterminada, não se tendo identificado alterações nos vasos arteriais nem presença de metabolitos anómalos, evidenciando desta forma AVC lenticulo-estriado bilateral (Fig. 3).



**Figura 2.** Imagem de tomografia computadorizada do crânio às 48 horas de evolução do quadro, a revelar hipodensidade nos corpos estriados bilateralmente.



**Figura 3.** Ressonância magnética crânio-encefálica ponderação T2, ao quinto dia, revelando hipodensidades bilaterais nos territórios lenticulo-estriados.

Aprofundando a história da doença atual, a mãe referia que durante a gravidez e período pós-natal manteve dieta vegana estrita, não tendo feito qualquer suplementação vitamínica. Por outro lado, aos 10 meses a criança mantinha-se sob aleitamento materno exclu-

sivo. Procedeu-se posteriormente à pesquisa de fatores de hipercoagulabilidade, nomeadamente estudo dos fatores da coagulação e estudo genético dos fatores pró-trombóticos, cujos resultados foram dentro da normalidade (fator V de Leiden normal). A serologia para varicela foi negativa. Nesta pesquisa verificou-se um aumento da homocisteína sérica (25,2  $\mu\text{mol/L}$ ; valores de referência 3,70-3,90  $\mu\text{mol/L}$ ), défice de vitamina B12 (< 150 pg/mL; valores de referência 193-982 pg/mL) e de ferro (11  $\mu\text{g/dL}$ ; valores de referência 20-105  $\mu\text{g/dL}$ ). Não foi avaliado valor de homocisteinúria. A avaliação do soro materno mostrou défice de vitamina B12 (164 pg/mL), em concordância com a dieta vegana.

Foi feita suplementação com cianocobalamina intramuscular (100  $\mu\text{g}$ , duas tomas com dois meses de intervalo), ferro *per os* (5 mg/kg/dia durante seis meses) e introduzida a proteína animal no regime alimentar do lactente. Após seis meses de terapêutica repetiu avaliação analítica que revelou normalização da homocisteína sérica (3,73  $\mu\text{mol/L}$ ), vitamina B12 (881 pg/mL) e ferro (16  $\mu\text{g/dL}$ ), confirmando-se hiperhomocisteinemia transitória por défice de vitamina B12, secundário a dieta vegana. Iniciou, ainda em internamento, intervenção por medicina física e reabilitação, pela hemiparésia esquerda de predomínio braquial, com melhoria progressiva da motricidade do membro superior esquerdo. Aos seis meses de seguimento não foram objetiváveis assimetrias.

## Discussão

Na última década tem-se constatado um interesse crescente pelo significado e consequências de estados de hiperhomocisteinemia. Recentemente vários grupos publicaram valores de referência para as diferentes idades até à puberdade.<sup>5</sup> Para crianças europeias com idade inferior a 12 anos, a concentração média esperada é de 4-8  $\mu\text{mol/L}$ , que é cerca de 60% dos valores esperados em adultos. As diferentes investigações concluem que níveis superiores ao percentil 90 para a idade são um fator de risco para a ocorrência de um evento trombótico. Contudo, verifica-se uma grande variabilidade no recém-nascido e nos primeiros meses de vida. O aumento dos níveis de homocisteína aparentam estar diretamente relacionados com a diminuição de vitamina B12.<sup>5</sup> Alguns estudos mostram ainda um ligeiro predomínio de valores superiores no sexo masculino.<sup>5</sup>

No caso clínico apresentado estiveram em causa várias hipóteses de diagnóstico, tais como doença do colagénio, vasculite ou doença hereditária do metabolismo.<sup>3</sup> Contudo, analisando a história alimentar, a dieta revelou ser um fator preponderante para a ocorrência de

um evento trombótico. A dieta vegana está associada a défices nutricionais importantes, com desequilíbrios metabólicos que não são inócuos. Pelo facto de a mãe fazer uma dieta vegana, as reservas de vitamina B12 cedidas em ambiente intrauterino para o feto foram muito escassas, não tendo sido complementadas no período pós-natal pela introdução de carne na dieta. Assim, a cedência do grupo metilo do folato para a homocisteína através da metionina sintetase sofreu um bloqueio metabólico, pela ausência do cofator necessário à reação, a vitamina B12, levando ao estado de hiperhomocisteinemia no lactente e na mãe, com aumento do risco pró-trombótico.

A hiperhomocisteinemia é um dos fatores trombóticos mais frequentes de AVC isquémico em crianças indianas. Um estudo prospetivo, realizado numa população pediátrica de um hospital terciário na Índia, mostrou uma alta frequência de hiperhomocisteinemia na ausência de mutações da metiltetrahidrofolato redutase, afirmando que os défices vitamínicos na dieta, quer pediátricos quer maternos, constituem muito provavelmente a causa mais prevalente de hiperhomocisteinemia nas populações pediátricas de países em desenvolvimento.<sup>8</sup> Neste caso clínico verificou-se a normalização dos valores de homocisteína, após instituída a terapêutica com cianocobalamina e a introdução da carne na dieta, o que não aconteceria caso se tratasse de um defeito enzimático genético do metabolismo da metionina.

Os autores apresentam um caso de AVC num lactente por hiperhomocisteinemia associada a défice de vitamina B12. A dieta vegana pode condicionar défices nutricionais, pelo que esta opção deve ser acompanhada por um profissional experiente, não esquecendo a exposição no período fetal.

A evolução clínica foi favorável graças à instituição de terapêutica de suplementação vitamínica, alterações alimentares e um programa de fisioterapia intensiva.

A avaliação dos níveis de homocisteína deve ser feita em todos os doentes com AVC ou vasculopatia em idade precoce.

Torna-se imperativo o pediatra avaliar os hábitos alimentares das crianças e também do restante agregado familiar, especialmente durante o aleitamento materno, ponderando todas as opções e eventual necessidade de suplementação.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- O défice de vitamina B12 condiciona hiperhomocisteinemia, que por sua vez gera um estado pró-trombótico que pode culminar em eventos isquémicos.
- Na avaliação do acidente vascular cerebral em idade pediátrica devem sempre ser avaliados o défice de vitamina B12 e os níveis de homocisteína.
- A dieta vegana não é inócua, devendo esta escolha nutricional ser acrescida de suplementação vitamínica.
- As opções nutricionais atuais devem sempre ser acompanhadas por um profissional de saúde experiente.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

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

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Agradecimentos

As autoras agradecem à Dra. Inês Lopes Cardoso.

#### Correspondência

Joana Catarina Barroso Amaral

joanacbarroso@gmail.com

Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal

**Recebido:** 22/04/2016

**Aceite:** 22/06/2017

#### Referências

1. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Genesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: A systematic review. Arch Dis Child 2005;90:402-5.
2. Alehan F, Saygi S, Gedik S, Kayahan Ulu E. Stroke in early chil-

- hood due to homocystinuria. Pediatr Neurol 2010;43:294-6.
3. Kosch A, Koch H, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Göttl U. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. Thromb Haemost 2004;91:308-314.

4. Cardoso I. Homocisteína e a doença cardiovascular. Rev Fac Cienc Saúde 2009;6:198-206.
5. van Beynum I, den Heijer M, Thomas CM, Afman L, Oppenraay-van Emmerzaal D, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. Am J Clin Nutr 2005;81:1110-6.
6. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: Homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. Arch Neurol 2010;67:148-53.
7. Saboul C, Darteyre S, Ged C, Fichtner C, Gay C, Stephan JL. Inaugural cerebral sinovenous thrombosis revealing homocystinuria in a 2-year-old boy. J Child Neurol 2015;30:107-12.
8. Konanki R, Gulati S, Saxena R, Gupta AK, Seith A, Kumar A, et al. Profile of prothrombotic factors in Indian children with ischemic stroke. J Clin Neurosci 2014;21:1315-8.
9. Wernimont SM, Clark AG, Stover PJ, Wells MT, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Folate network genetic variation predicts cardiovascular disease risk in non-hispanic white males. J Nutr 2012;142:1272-9.