

Abcesso cerebral num doente com Rendu-Osler-Weber

Cerebral abscess in a patient with Rendu-Osler-Weber

Úrsula Segura¹, Zélia Neves¹, André Valente¹, Maria Helena Pacheco¹, José António Malhado¹

Recebido do Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

RESUMO

A telangiectasia hemorrágica hereditária é uma doença familiar rara, descrita pela primeira vez no final do século 19, caracterizada por telangiectasias mucocutâneas e viscerais, e por malformações arteriovenosas. Manifestações neurológicas ocorrem em 8 a 12% dos doentes e resultam em mais de metade dos casos de malformações arteriovenosas pulmonares. A telangiectasia hemorrágica hereditária é uma das causas mais frequentes de abscessos cerebrais recorrentes, múltiplos e bilaterais, tendendo estes a ocorrerem na 3ª para a 5ª década. Apresentamos o caso de uma mulher de 88 anos admitida por prostração, febre e insuficiência respiratória, com a suspeita de metastização pulmonar de neoplasia oculta, cuja investigação revelou, entretanto, um abcesso cerebral secundário a malformações arteriovenosas pulmonares. Apesar da antibioterapia e da drenagem cirúrgica do abcesso, a paciente veio a falecer. O prognóstico após drenagem dos abscessos sem ressecção das lesões pulmonares é desfavorável, podendo sua elevada mortalidade refletir um atraso diagnóstico pela falta de reconhecimento dessa associação.

Descritores: Telangiectasia hemorrágica hereditária/complicações; Malformações arteriovenosas; Abcesso cerebral/etiologia; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare familial disorder, first described in the late 19th century characterized by multiple mucocutaneous and visceral telangiectases and arteriovenous malformations. Neurologic manifestations occur in 8 to 12% of patients and result from pulmonary arteriovenous malformations in 50% of cases. Hereditary hemorrhagic telangiectasia is one of the most frequent causes of recurrent, multiple and bilateral cerebral abscess and these tend to occur in the 3rd to 5th decade. We present the case of an 88-year-old woman admitted for

prostration, fever and respiratory failure who was thought to have pulmonary metastasis of an unknown tumor but investigation revealed a brain abscess secondary to pulmonary arteriovenous malformations. Despite antibiotics and surgical drainage the patient died. The prognosis of brain abscess drainage without resection of the pulmonary lesions is not favorable. The high mortality of brain abscess in these patients may reflect a delay in diagnosis due to lack of recognition of this association.

Keywords: Telangiectasia, hereditary hemorrhagic/complications; Arteriovenous malformations; Brain abscess/aetiology; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

A doença de Rendu-Osler-Weber é uma patologia genética rara, autossômica dominante de penetrância incompleta, descrita pela primeira vez no final do século 19 por Henry Sutton.⁽¹⁻³⁾ Inicialmente não diferenciada da hemofilia, essa patologia deve seu nome a Louis Rendu, Wiliam Osler e Frederick Parkes Weber, que publicaram vários casos como uma doença independente. Foi Hanes, em 1909, que cunhou o termo “telangiectasia hemorrágica hereditária” (THH).^(1,4)

Cinco tipos genéticos são reconhecidos, estando presentes as mutações ENG ou ACVRL1, em 80%, e a MADH4, em 2% dos casos. Há uma incidência global de 1 a 2:100 mil, com maior número de casos em zonas como Haut-Jura na França (1:2.351), ou nas ilhas de Bonaire e Curaçao (1:1.331), pensando-se que esteja subdiagnosticada. Afeta igualmente ambos os sexos e é predominante na raça caucasiana.^(1,3,4)

A THH caracteriza-se por telangiectasias mucocutâneas e/ou viscerais, malformação arteriovenosas (MAVs) e aneurismas da circulação intra e extracraniana. Seu diagnóstico baseia-se nos critérios de Curaçao (Quadro 1). Cerca de 90% dos doentes têm manifestações até a quarta década, sendo as epistaxis de início na infância a manifestação mais comum.^(1,4,5)

Manifestações neurológicas resultam em 60% dos casos de MAVs pulmonares. Afetam de 8 a 12% dos doentes e podem consistir em cefaleias, hemorragia ou isquemia, abcesso cerebral ou encefalite.^(1,4-7) O abcesso cerebral pode ser a manifestação inaugural da doença,^(4,8,9) sendo a manifestação neurológica mais grave e com frequência descrita de 5 até 21,2% dos doentes com MAVs pulmonares.^(2,6,7,10) Surge pela passagem de êmbolos sépticos quando existe shunt pulmonar direita-esquerda, sendo maior o risco se existirem fistulas arteriovenosas ≥ 3 mm ou múltiplas. A THH é uma das causas mais frequentes de abcesso cerebral recorrente, múltiplo e bilateral. Tende a ocorrer na ter-

1. Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Data de submissão: 02/11/2014 – Data de aceite: 05/11/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Úrsula Segura

Rua Duarte Vidal, 6, 4D

CEP: 1600-806 – Lisboa, Portugal

Fone: 00351 916705581 – E-mail: ursulacsegura@gmail.com

Quadro 1. Critérios de diagnóstico de Curação (1999) para síndrome Rendu-Weber-Osler

| | |
|-------------------|--|
| Epistáxis | Hemorragia nasal espontânea e recorrente |
| Telangiectasias | Múltiplas em locais característicos (lábios, cavidade oral, dedos e nariz) |
| Lesões viscerais | Telangiectasias gastrintestinais (com ou sem hemorragia), malformações arteriovenosas pulmonares, hepáticas, do sistema nervoso central (cerebrais ou espinhais) |
| História familiar | Um familiar de primeiro grau com THH de acordo com os critérios acima descritos |

O diagnóstico é definitivo na presença de pelo menos três critérios, possível na presença de dois critérios e pouco provável se menos de dois critérios estiverem presentes. THH: telangiectasia hemorrágica hereditária.

ceira para a quinta década e tem uma elevada mortalidade.⁽⁹⁻¹¹⁾ As MAVs pulmonares são bilaterais em 50% e múltiplas em 36% dos casos, têm predileção pelos lobos inferiores (50 a 70%) e cerca de 25% das não tratadas aumentam 0,3 a 2mm/ano. O tratamento é recomendado em todos os doentes sintomáticos, com MAVs >2cm ou um *feeding vessel* ≥3mm. Nesses doentes, a incidência anual de abscesso cerebral é 1%.^(1,5,10)

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 88 anos de idade, autônoma previamente, com antecedentes de síndrome depressiva e THH conhecida desde a infância e manifesta até então apenas por múltiplos episódios de epistáxis, com necessidade de terapêutica transfusional e marcial há 2 anos. Tinha uma filha também com THH. Havia referência a dois episódios prévios de acidente vascular cerebral isquêmicos sem sequelas, sendo medicada habitualmente com maleato de fluvoxamina.

A doente foi levada ao Serviço de Urgência em 19 de março de 2013 apresentando quadro de prostração, confusão mental e febre não quantificada, que se instalou no próprio dia.

Salienta-se, ainda, que, 2 semanas previamente ao internamento, apresentava história de prostração e cefaleias generalizadas, com 3 dias de duração, momento em que foi admitida uma cistite aguda e quando iniciou terapêutica com amoxicilina + ácido clavulânico 875 + 125mg duas vezes ao dia e, posteriormente, cefuroxime 500mg duas vezes ao dia por persistência das queixas.

Objetivamente à admissão no Serviço de Urgência, apresentava-se prostrada, com resposta à estimulação verbal com gemido, sem abertura espontânea dos olhos ou em resposta à estimulação luminosa, mas reativa à estimulação dolorosa com resposta em fuga. Pupilas de tamanho intermediário, isocóricas e isorreativas, sem ptose palpebral, desvio da comissura labial ou da língua. Mucosas ligeiramente descoradas, mas hidratadas. Estava eupneica e tinha múltiplas telangiectasias na face e lábios.

Apresentava temperatura timpânica de 37,7°C, pressão arterial de 163/89mmHg, frequência cardíaca de 99bpm e saturação periférica de oxigênio 94% (sob oxigenioterapia a 2L/minuto). À auscultação cardíaca, apresentava tons rítmicos, sem sopros e, na pulmonar, o murmúrio vesicular estava mantido

e era simétrico, com ferveores crepitantes dispersos em ambos os hemitórax. Não apresentava alterações ao exame objetivo abdominal, edemas periféricos e nem sinais de trombose venosa profunda. A força muscular era simétrica nos quatro membros, com reflexo cutâneo-plantar em flexão bilateralmente e ausência de sinais meníngeos.

Da avaliação analítica a que tivemos acesso, salienta-se: anemia (hemoglobina: 9,4g/dL) normocítica, mas hipocrômica (volume globular médio 81,5fl e hemoglobina globular média 25,2pg), sem leucocitose (leucócitos 4.500) ou neutrofilia; plaquetas 377.000, tempo de protrombina 75%, índice normalizado internacional 1,19, tempo parcial de activação da tromboplastina 32,4; função renal e hepática sem alterações (ureia 26mg/dL, creatinina 0,54mg/dL, aspartato aminotransferase 12U/L, alanina aminotransferase 10U/L, GGT 43U/L, fosfatase alcalina 111U/L e bilirrubina total 0,35mg/dL), lactato desidrogenase 213U/L, sódio 130mmol/L, potássio 3,7mmol/L, proteína C-reativa 13mg/L, D-dímeros 395ng/mL e exame sumário da urina sem alterações. A pesquisa de benzodiazepinas foi negativa. Gasimetricamente com insuficiência respiratória tipo I (pressão parcial de oxigênio – pO2 63,9mmHg).

A radiografia torácica apresentava múltiplas imagens hipotransparentes grosseiramente nodulares para-hilares à esquerda (Figura 1), tendo sido realizada tomografia computadorizada torácica, que evidenciou várias lesões nodulares hiperdensas, bilateralmente, destacando-se uma de maior dimensão (3cm) localizada no lobo inferior esquerdo, com áreas de consolidação adjacentes, coexistindo sinais de broncograma aéreo, com a porção visualizada do parênquima hepático apresentando aspecto heterogêneo, com esboço de algumas lesões nodulares (Figura 2).

A paciente foi admitida para estudo colocando-se as hipóteses diagnósticas de neoplasia do pulmão/ neoplasia oculta com metastização pulmonar e hepática.

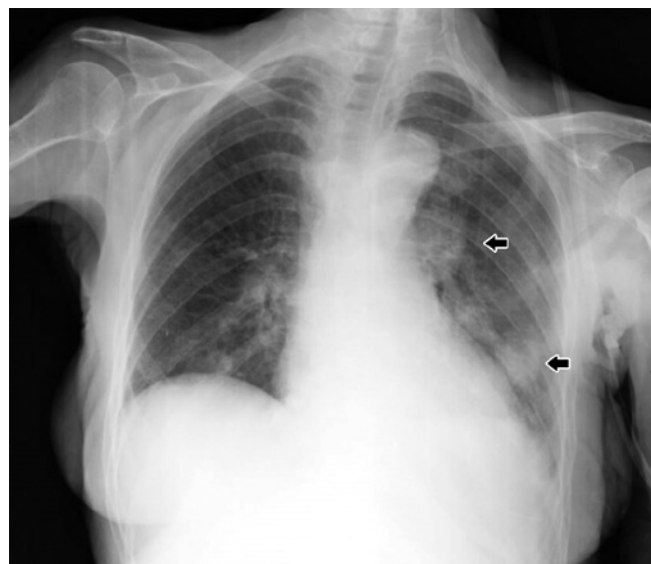


Figura 1. Radiografia torácica posteroanterior com múltiplas imagens hipotransparentes grosseiramente nodulares para-hilares à esquerda (setas).

No internamento, pelo quadro neurológico, realizou tomografia computadorizada craniocéfálica, que revelou, para além das sequelas dos enfartes prévios, uma imagem hipodensa, com acentuação periférica do produto contraste, de 43mm x 22mm na região occipital esquerda, sendo os aspectos sugestivos de lesão abcedada (Figura 3). A doente iniciou antibioticoterapia com meropenem 1g três vezes ao dia e metronidazol 500mg quatro vezes ao dia.

Para melhor esclarecimento das lesões hepática suspeitas de depósitos secundários, realizou-se ecografia abdominal, que foi sugestiva de MAVs, e não de lesões metastáticas. Realizou tomografia computadorizada toracoabdominal com contraste endovenoso, que comprovou a presença de shunts arteriovenosos

pulmonares bibasais e hepáticos nos segmentos VI e VIII (nódulos com marcada acentuação por contraste em fase arterial) e proeminência de múltiplos vasos (artéria hepática, veia uterina e renal esquerda) (Figura 4).

Foi colocada a hipótese diagnóstica de abscesso cerebral secundário a MAVs pulmonares. A ressonância magnética craniocéfálica revelou aspectos compatíveis com lesão de características expansivas (31mm x 17mm), hipointensa em T1, marginada por anel hiperintenso e com reforço marginal fino e regular, após administração de gadolínio, condicionando um marcado efeito de massa regional e uma extensa área de edema vasogênico perilesional (Figura 5).



Figura 2. Tomografia computadorizada torácica que evidencia várias lesões nodulares hiperdensas (seta) de localização predominante no lobo inferior esquerdo.



Figura 4. Tomografia computadorizada toracoabdominal que revelou a presença de shunts arteriovenosos pulmonares bibasais e hepáticos.

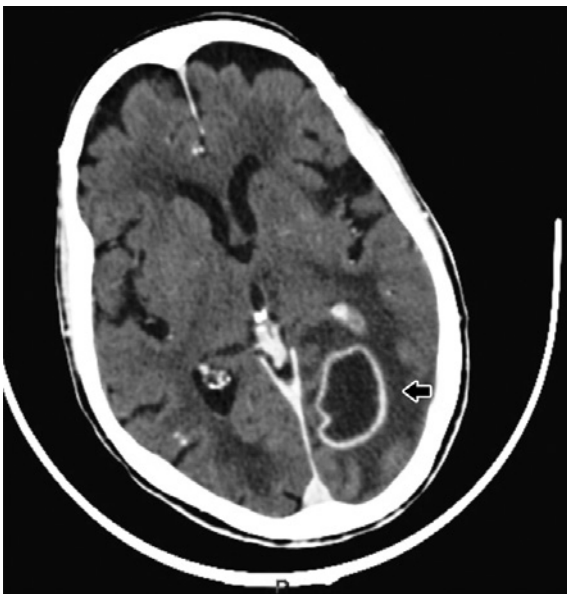


Figura 3. Tomografia computadorizada craniocéfálica com imagem hipodensa, com acentuação periférica do produto contraste, de dimensões de 43mmx22mm na região occipital esquerda (seta).

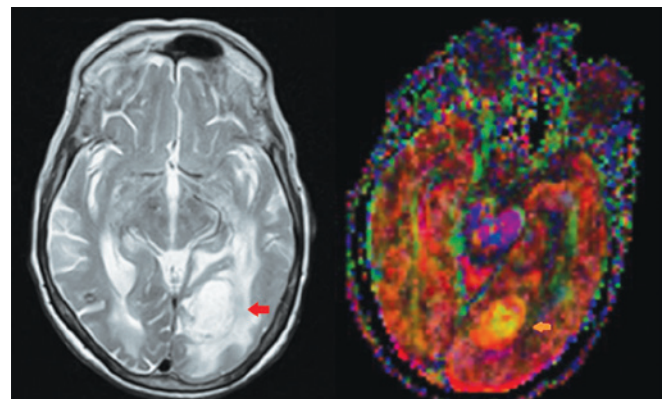


Figura 5. Ressonância magnética craniocéfálica que demonstra aspectos compatíveis com lesão de características expansivas com dimensões de 31mm x 17mm (seta), marginada por anel hiperintenso e com reforço marginal fino e regular. Marcado efeito de massa regional perilesional.

A paciente iniciou terapêutica com dexametasona 4mg a cada 4 horas e fenitoina 100mg três vezes ao dia oral por indicação da neurocirurgia. Apesar de colocada indicação cirúrgica, tratando-se de um procedimento de alto risco em razão das características da doença, esta foi recusada pelos familiares.

Durante o internamento, ocorreu apirexia ao segundo dia; no entanto com agravamento clínico e necessidade de alimentação entérica (com entubação orogástrica dadas as epistáxis importantes), dependência progressiva de oxigenioterapia e manutenção do quadro neurológico.

Dentre os demais exames complementares, destacavam-se: exames culturais de urina, expectoração e sangue periférico negativos; ausência persistente de leucocitose; electroforeses de proteínas com hipoproteinemia de 5,9g/dL, hipoalbuminemia de 2,9g/dL; estudo da anemia compatível com ferropenia já conhecida (ferro 20ug/dL, ferritina 21,7ng/mL, transferrina 161mg/dL e taxa de saturação transferrina de 10,36%), cianocobalamina 894pg/mL, ácido fólico 13,7ng/mL e velocidade de sedimentação de 28mm.

A tomografia cranioencefálica realizada 3 semanas depois mostrava lesão de dimensões idênticas e, após discussão do caso, foi transferida para a unidade de cuidados intensivos neurocirúrgicos onde, após consentimento da família e perante a ausência de melhoria, foi submetida a aspiração do abscesso, com saída 4cc de líquido de aspecto purulento, cujo exame direto revelou muitos leucócitos polimorfonucleares, sendo o exame cultural negativo. Na tomografia de controle, houve redução das dimensões da lesão, não se verificando, no entanto, melhoria clínica, e o óbito ocorreu ao 56º dia de internamento.

DISCUSSÃO

Não é raro que os doentes com THH apresentem-se com lesões pulmonares que colocam o diagnóstico diferencial entre MAVs e lesão neoplásica.

Apesar da ausência de parâmetros inflamatórios elevados ou de sinais focais nesta doente à apresentação, o quadro de cefaleias autolimitadas, febre, náuseas e vômitos para além da prostração implicavam também a consideração de uma patologia infecciosa do sistema nervoso central, para além da hipótese de neoplasia. Nesta doente, a suspeita da presença de MAVs pulmonares e hepáticas surgiu da confirmação de abscesso cerebral numa doente com os antecedentes referidos, o que se confirmou posteriormente pelos exames imagiológicos.

Relativamente às MAVs pulmonares, a manifestação mais evidente foi a hipoxemia (que é comum nesses doentes, mas geralmente é bem tolerada, devido à baixa resistência vascular pulmonar),^(5,11) que, nessa doente, conduziu a uma maior dependência de suporte de oxigênio e agravamento clínico progressivo, para além do quadro neurológico.

A ausência de melhoria clínica provavelmente prende-se com a não resolução da patologia pulmonar, pois o prognóstico desses doentes, mesmo quando submetidos à drenagem cirúrgica

do abscesso sem ressecção concomitante das MAVs pulmonares, não é favorável.^(5,11)

A elevada mortalidade do abscesso cerebral nesses doentes pode refletir um atraso no diagnóstico devido à falta de reconhecimento dessa associação. É ainda obrigatória a exclusão de MAVs pulmonares e THH em doentes que se apresentem com abscessos cerebrais recorrentes. O diagnóstico e o tratamento precoces das MAVs pulmonares têm importância na prevenção de eventuais complicações neurológicas graves, e sua suspeita deve ser levantada em doentes com síndrome de Rendu-Osler-Weber com sintomas respiratórios.

REFERÊNCIAS

1. Juarez AJ, Dell'Aringa AR, Nardi JC, Kobari K, Rodrigues VI, Perches Filho RM. Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinol.* 2008;74(3):452-7.
2. Lalueza Blanco A, Sánchez Ferro A, Lizasoain M, Gordo Mañás R, Ramos González A, Aguado García JM. Absceso cerebral secundario a malformación arteriovenosa pulmonar. *Rev Clin Esp [Internet].* 2008 [cited 2013 Jun 21]; 208(6):312-4. Available from: <http://www.revclinesp.es/es/absceso-cerebral-secundario-malformacion-arteriovenosa/articulo/S0014256508717533/>
3. Molinos-Castro S, Pesqueira-Fontán P, Díaz-Peromingo JA. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Tratamiento farmacológico. *Rev Méd Chile.* 2009;137(5):695-700.
4. Sarmento Junior K. Telangiectasia hemorrágica hereditária [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002. Disponível em: <http://otorrinobrasilia.com/artigos/thh.pdf>
5. Ferreira D, Amado J, Duarte R, Almeida J, Morgado P, Shiang T. Malformações arteriovenosas pulmonares - Associação a telangiectasia hemorrágica hereditária. Casos clínicos e rastreio familiar. *Rev Port Pneumol.* 2006;12(4):383-99.
6. Rio ME, Silva CA, Feyo PB, Cruz C. Cerebral abscess and hereditary telangiectasia - report of a case. *Acta Méd Port [internet].* 1983 [citado 2013 Jun 21];4:357-9. Disponível em: <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/3824/3082>
7. Maher C, Piepgras D, Brown Jr RD, Friedman JA, Pollock B. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001;32(4):877-82. Comment in: *Stroke.* 2001;32(12):2957-8.
8. Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Czapiga E. Brain abscess as the first clinical manifestation of multiple pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Folia Neuropathol.* 2005;43 (1):41-4.
9. Borba L, Sola Jr. W, Correia A, Kummer Jr A. Abscessos cerebrais recorrentes associados à fistula arteriovenosa pulmonar. *J Bras Neurocirurg.* 2001;12(2):101-4.
10. Santos C, Norte A, Ferreira I, Almeida P, Segorbe LA, Loureiro M, et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária e malformações arteriovenosas pulmonares - Embolização com rolhão vascular Amplatzer. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(2):331-7.
11. Wallace GM, Shovlin CL. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax.* 2000;55(8):685-90.