

# TROMBOSE VENOSA CEREBRAL COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: relato de caso

André Chuster de SOUZA<sup>1</sup>

Bernardo Faria Levindo COELHO<sup>2</sup>

Thomaz de Figueiredo Braga COLARES<sup>3</sup>

Déborah Lobato GUIMARÃES<sup>4</sup>

Lucas Leonardo de Castro BORGES<sup>5</sup>

Sirlene Parreira da MATA<sup>6</sup>

Renan Detoffel BRAGANÇA<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Médico Residente de Clínica Médica do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, andrechuster@gmail.com

<sup>2</sup>Médico Residente de Clínica Médica do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, bernardofaria@hotmail.com

<sup>3</sup>Médico Residente de Clínica Médica do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, thomazcolares@yahoo.com.br

<sup>4</sup>Médica Residente de Clínica Médica da Santa Casa de Belo Horizonte , deborahfcmmg@gmail.com

<sup>5</sup>Médico Clínico Geral e Residente de Reumatologia do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, lucasleonardo2003@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Médica Clínica Geral e Preceptora da Residência de Clínica Médica do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, sirlenemx@yahoo.com.br

<sup>7</sup>Médico Clínico Geral e Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Governador Israel Pinheiro – IPSEMG, renanbraganca@yahoo.com.br

**Recebido em: 22/02/2016 - Aprovado em: 11/10/2016 - Disponibilizado em: 18/12/2016**

## RESUMO:

A trombose venosa cerebral é uma condição incomum no grupo das doenças cerebrovasculares, normalmente acometendo indivíduos jovens. São relatados diversos fatores de risco incluindo trombofilias, colagenoses, neoplasias, medicamentos e traumatismo crânio encefálico. Pode manifestar-se clinicamente com cefaléia, déficits focais, alterações visuais e convulsões, de acordo com o sítio vascular envolvido. Há poucos casos relatados na literatura de associação de trombose venosa cerebral com Lúpus Eritematoso Sistêmico. A seguir, é relatado um caso clínico de uma paciente de 34 anos cuja manifestação inicial de trombose venosa cerebral, confirmada por tomografia computadorizada de crânio e angioressonância de céfalo, ocorreu com crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Paciente foi submetida a extensa propedêutica, preenchendo os critérios classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico, de acordo com as Diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia de 1997. Paciente recebeu anticoagulação terapêutica e terapia imunossupressora, sendo encaminhada para acompanhamento ambulatorial com equipe da Reumatologia, sem recorrência de crises convulsivas.

**Palavras-chave:** Trombose Venosa Cerebral. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Convulsão. Sistema Nervoso Central. Neuroimagem.

# CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AS FIRST MANIFESTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: a case report

## ABSTRACT:

Cerebral venous thrombosis is an uncommon condition in the group of cerebrovascular diseases, usually affecting young individuals. Various risk factors are reported, including thrombophilia, connective tissue diseases, cancer, drugs and head trauma. It can manifest clinically by headache, focal deficits, visual disturbances and seizures, according to the site vascular involved. There are few cases reported in literature about the association of cerebral venous thrombosis with systemic lupus erythematosus. A case of a 34 year-old female patient is reported whose initial sign of cerebral venous thrombosis, confirmed by computed tomography and magnetic resonance angiography of the brain, occurred with generalized tonic-clonic seizures. Patient underwent extensive workup, filling the classification criteria for SLE, according to the Guidelines of the American College of Rheumatology, 1997. Patient received therapeutic anticoagulation and immunosuppressive therapy, being referred to outpatient treatment with the Rheumatology clinic, without recurrence of seizures.

**Keywords:** Cerebral Venous Thrombosis. Systemic Lupus Erythematosus. Seizure. Central Nervous System. Neuroimaging.

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença complexa e heterogênea que se caracteriza pela produção de auto anticorpos com potencial para acometimento sistêmico (FAYYAZ, A., 2015). A patogênese da maioria das manifestações nos diversos tecidos ainda não foi completamente elucidada (PETRI et al., 2012). Dessa forma, resulta-se, por vezes, um desafio diagnóstico perante a heterogenicidade de sinais e sintomas que podem mimetizar uma manifestação inicial dessa condição inflamatória autoimune. Atualmente, utiliza-se critérios clínicos, laboratoriais e sorológicos com o objetivo de auxiliar e padronizar o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, como o proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1997 e revisto em 2012 (PETRI et al, 2012).

A prevalência estimada da doença varia entre 20 a 150 casos para cada 100.000

indivíduos, com predileção para mulheres melanodermas com idade entre 15 e 44 anos (BAZZAN et al., 2015).

Dentre o variado espectro de manifestações iniciais descrito na literatura médica, encontra-se uma rara condição clínica: a trombose venosa cerebral. Resultante de uma gama de variedades de processos patológicos, a trombose venosa cerebral, apesar de rara, é descrita em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (VIDAILHET et al., 1990, LEVINE et al., 1987). O objetivo do presente artigo é relatar o caso de uma paciente do sexo feminino, de 34 anos, que apresentou à admissão quadro clínico de crise convulsiva, atribuída a trombose venosa cerebral, confirmada por métodos de imagem, com posterior diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, confirmado pelos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia.

## RELATO DO CASO

Trata-se de paciente do sexo feminino, de 34 anos, admitida no Serviço Médico de Urgência (SMU) do Hospital dos Servidores da Previdência do Estado de Minas Gerais (HGIP/IPSEMG) após episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada. Paciente sem histórico de comorbidades conhecidas e negava uso de medicamentos, inclusive de anticoncepcional oral, ou abuso de substâncias. Tinha história progressiva de trombose venosa superficial em membro inferior direito, tratada com Rivaroxabana por 45 dias na ocasião, cerca de um ano anterior ao evento convulsivo e drenagem de abscesso em região perianal cerca de um mês antes da admissão hospitalar explorada nesse texto.

Admitida no hospital trazida por familiares, em período pós-ictal, com relato de crise manifestando-se com perda de consciência, movimentos tônico-clônicos generalizados, acompanhada por liberação esfinteriana e mordedura de língua, com duração de 10 minutos. Apresentou nova crise convulsiva durante observação em sala de emergência, sendo abortada com Diazepam parenteral. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, afebril, sem alterações cardiorrespiratórias e abdome globoso por adiposidade, indolor à palpação e sem sinais sugestivos de visceromegalias

Realizada tomografia de crânio na urgência que sugeriu trombose venosa cerebral (**FOTO 1**).

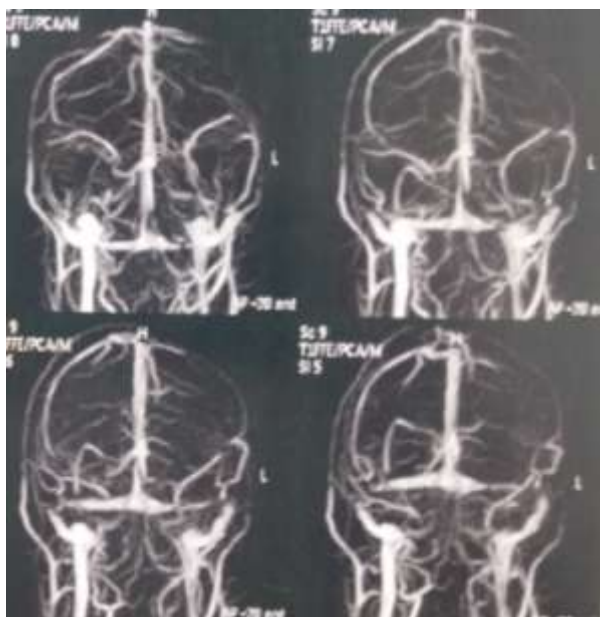
**FOTO 1:** Tomografia computadorizada de crânio, sem contraste, mostrando estrutura tubular hipercaptante espontânea em hemisfério esquerdo, próxima à cisterna supraselar em direção ao seio reto, sugerindo trombose venosa.



Fonte: Fotografia de exame realizado em nosso serviço.

Exames laboratoriais da admissão revelaram anemia normocítica e leucopenia com linfopenia, sem distúrbios metabólicos. Demais exames mostraram PCR dentro dos limites da normalidade e VHS elevado. Prescrito Fenitoína para evitar recorrência de crises convulsivas, anticoagulação plena com Enoxaparina na dose 1mg/kg de 12 em 12 horas e foi internada para estabilização clínica e investigação etiológica da trombose em enfermaria. Já durante a internação em enfermaria de Clínica Médica, foi submetida a angioressonância de encéfalo que confirmou trombose de veia cortical tentorial (**FOTO 2**).

**FOTO 2:** Imagens da angioressonância de vasos cerebrais revelando trombose da veia cortical peritentorial esquerda.



Fonte: Fotografia de exame realizado em nosso serviço.

Por volta do décimo dia de internação, paciente passou a apresentar picos febris diários persistentes associado a elevação isolada de transaminases. Submetida a ultrassonografia abdominal que não mostrou alterações em parênquima hepático bem como de vias biliares. Permaneceu assintomática, sem foco infeccioso definido, com resultados de culturas colhidas (hemoculturas e urocultura) demonstrando-se todas negativas. Modificado anticonvulsivante de Fenitoína para Fenobarbital, com posterior normalização das transaminases.

Extensão da propedêutica demonstrou anemia hemolítica com COOMBS direto positivo, FAN reagente 1:640, padrão pontilhado fino denso; anti-DNA nativo positivo; anti-Ro e anti-La positivos, além de

derrame pericárdico visualizado ao ecocardiograma transtorácico. Exames para trombofilia como deficiência de antitrombina III, proteínas C e S, mutação no gene da protrombina e mutação do fator V de Leiden foram solicitados e todos apresentaram resultados negativos. Anticardiolipinas e anticoagulante lúpico também foram negativos.

Diante dos achados expostos anteriormente, a paciente preencheu os critérios classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico, de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia de 1997. Foi então, iniciado tratamento com corticoterapia, com Prednisona 60mg/dia além de Hidroxicloroquina 400mg/dia e Azatioprina 50mg/dia, com proposta de progressão da dose ambulatorialmente. Paciente evoluiu com rápida resolução da febre, sem novos picos febris após 24 horas da terapia imunossupressora. Não apresentou novas crises convulsivas durante a internação, sendo optado pela manutenção do Fenobarbital em baixas doses, e paciente recebeu alta hospitalar, anticoagulada com Varfarina e proposta de controle ambulatorial de RNI.

Paciente foi encaminhada para acompanhamento em ambulatório de Reumatologia onde desenvolveu nefrite lúpica grau IV e entrou em remissão parcial após pulso terapêutico com metilprednisolona e ciclofosfamida e

posteriormente com micofenolato mofetil para manutenção.

## DISCUSSÃO

Trombose venosa cerebral é uma condição rara dentre as doenças cardiovasculares, que pode afetar indivíduos em qualquer idade, com tendência maior a acometer indivíduos jovens e com uma incidência estimada em torno de 5 casos por milhão de pessoas. Representa cerca de apenas 1% dos casos de acidente vascular encefálico (SAPOSNIK et al., 2011). É atualmente reconhecida como uma disordem com variadas apresentações clínicas e usualmente, de prognóstico favorável, com mortalidade abaixo de 10%. Os casos de trombose venosa cerebral têm seu diagnóstico atrasado ou mesmo subdiagnosticados, devido à variedade de sintomas clínicos, apresentações iniciais e gama de sinais radiológicos. (BOUSSER et al., 2008)

Diversas causas são descritas para o surgimento de trombose venosa cerebral, desde estados protrombóticos, genéticos ou adquiridos, e também doenças neoplásicas, hematológicas, vasculites, colagenoses, puerpério, infecções e doenças primárias do sistema nervoso central (malformações arteriovenosas, trauma crânio encefálico, infecções do SNC). Os casos tendem a ter etiologia multifatorial e mesmo com o achado de um fator de risco ou de uma causa isolada,

é recomendada a pesquisa para trombofilias congênitas, como a deficiência de anti-trombina III, proteínas C e S, mutação no fator V de Leiden e mutações no gene da protrombina. (BOUSSER et al., 2008)

Convulsões e lúpus discóide foram as duas manifestações mais precoces do Lúpus Eritematoso Sistêmico dentre os critérios classificatórios revisados do Colégio Americano de Reumatologia em 1997 e podem preceder o diagnóstico em até 1,70 e 1,74 anos respectivamente, segundo levantamento de Heinen e seus colaboradores (HEILEN et al., 2007), apesar de manifestações do sistema nervoso central serem mais raras levando em consideração os demais critérios classificatórios.

Já a relação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e trombose venosa cerebral apesar de bem estabelecida é ainda mais rara, com poucos relatos ou séries de casos publicados nos últimos anos e com associação relevante com a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) (VIDAILHET et al., 1990). A paciente em questão apresentou negatividade para anticardiolipinas e anticoagulante lúpico, assim como os dois casos relatados por Lee e seus colaboradores. Vários mecanismos podem explicar a formação de trombos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e a vasculite cerebral é conhecida como uma importante causa de neurolúpus. A resposta ao tratamento imunossupressor corrobora essa teoria.

As apresentações da trombose venosa cerebral em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico podem compreender manifestações como cefaléia, estado confusional agudo, convulsões e déficits focais (NISHIDA et al., 2015), todas essas previstas no Consenso do Colégio Americano de Reumatologia de 1997 que visou determinar a nomenclatura adequada, definição de casos e recomendações diagnósticas para tais fenômenos.

O diagnóstico se dá a partir do pressuposto de uma alta suspeição clínica diante de síndromes neuropsiquiátricas como as descritas acima, principalmente quando presentes sinais de alarme ou outros sintomas que sugiram um diagnóstico específico. O prognóstico é usualmente favorável e o diagnóstico precoce pode prevenir complicações associada à trombose venosa cerebral (LEE et al., 2001).

A tomografia computadorizada do crânio é, geralmente, o primeiro exame de imagem obtido nestes pacientes, ainda no atendimento de emergência. Entretanto, na maioria dos casos os achados são inespecíficos e incluem hipodensidades, hemorragias ou lesões hipercaptantes de contraste. Além disso, cerca de 30% dos casos de trombose venosa cerebral apresentam tomografia computadorizada de crânio normal no início do quadro clínico (GASPARETTO et al., 2006). O diagnóstico é feito por métodos de imagem do sistema nervoso central, porém

tem baixo valor preditivo positivo pois os sinais são inespecíficos. A padrão ouro do diagnóstico é a demonstração do plexo venoso, que pode mostrar o vaso ocluído ou trombo intravascular, que inclui a realização de angio-ressonância de vasos cerebrais (BOUSSER et al., 2008).

O tratamento tem como pedra angular a imunossupressão e anticoagulação plena, com resultados favoráveis no que diz respeito à recanalização e resolução dos sintomas. Muitos autores são favoráveis à anticoagulação prolongada para prevenir novos eventos trombóticos (LEE et al., 2001).

Os casos de pacientes que se apresentam com convulsões devem receber medicação anti-convulsivante devido ao risco de recorrência dos episódios. (BOUSSER et al., 2008)

Conforme relatado acima a paciente não recorreu os sintomas neurológicos, mas evoluiu com atividade de doença, nefrite lúpica classe IV, e foi submetida à pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida por 6 doses com remissão parcial conforme a diretriz elaborada pela Comissão Brasileira de Nefrite Lúpica de 2015 (KLUMB, et al 2105).

Atualmente se encontra em acompanhamento regular com a Reumatologia do HGIP/IPSEMG e está em uso de anticoagulação plena com Varfarina, Hidroxicloroquina 400mg e Micofenolato Mofetil 2g/dia divididos em 2 doses, além de

desmame de corticoterapia e profilaxia para osteoporose induzida por corticóide.

## CONCLUSÃO

O paciente portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico apresenta-se naturalmente com um estado predisponente à fenômenos tromboembólicos. Tais eventos, como a trombose de veia cortical tentorial esquerda apresentada pela paciente relatada, pode ser a primeira manifestação de LES. A ausência de achados clássicos, como artrite, fotossensibilidade, rash malar, como no presente caso, pode dificultar o diagnóstico e atrasar o tratamento. O diagnóstico preciso requer boa relação médico-paciente, reavaliações periódicas da história clínica e do exame físico, revisão constante da literatura médica e propedêutica disponível.

## REFERÊNCIAS

ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 4, p. 599-608, 1999.

BAZZAN, Mario et al. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. **Thrombosis Journal**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2015.

BOUSSER, Marie-Germaine et al. Cerebral venous thrombosis: an update. **Lancet Neurology**, v. 6, n. 1, p. 167-170, 2007.

FAYYAZ, Anum et al. Haematological manifestations of lupus. **Lupus Science & Medicine**, v. 2, n.1 p. 1-19, 2015.

GASPARETTO, Emerson L. Trombose venosa cerebral. **Radiologia Brasileira**, v. 39, v. 5, p. 3, 2006.

HEINLEN, LatishaD et al. Clinical Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Precede Diagnosis, and Associated Autoantibodies are Present Before Clinical Symptoms. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 7, p. 2344 – 2351, 2007.

KLUMB, Evandro Mendes et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 1-21, 2015.

LEE, Myung Kwon, et al. Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Cerebral Venous Sinus Thrombosis. **The Korean Academy of Medical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 351-354, 2001.

NISHIDA, H.; WAKIDA, K.; SAKURAI, T. Cerebral Venous Thrombosis as a Complication of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **Internal Medicine**, v. 54, n. 1, p. 837-841, 2015.

PETRI Michelle et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaboration Clinics classification criteria for the systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 64, n.8, p. 2677-2686, 2012.

VIDAILHET, Marie et al. Cerebral Venous Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. **Stroke**, v. 21, n. 8, p. 1226-1231, 1990.

SAPOSNIK Gustavo et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. **Stroke**, v. 42, n.1, p. 1158-1192, 2011.