

ESTUDO DE CASO - LEUCOENCEFALOPATIA COM CALCIFICAÇÕES E CISTOS CEREBRAIS

CASE STUDY - LEUCOENCEPHALOPATHY WITH CEREBRAL CALCIFICATIONS AND SKINS

BRUNA KRISTINE FERREIRA MESQUITA¹, FELIPE ALVIM SILVEIRA DINIZ MACHADO¹, IAN RAMOS SIMÕES SANTOS^{1*}, ISABELLA REIS DE SÁ¹, LARISSA BRETAS MACEDO¹, MARIANA SOUZA SILVA BOMFIM², PRISCILA TEIXEIRA DANTAS³

1. Acadêmico do curso de graduação Medicina do Centro Universitário de Caratinga; 2. Enfermeira, Mestrando pela Universidade Federal de Viçosa, Docente do Centro Universitário de Caratinga; 3. Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário UNA. Acadêmico do curso de graduação Medicina da Faculdade Faminas Belo Horizonte.

*Rua Júlio Jacinto Ferreira, 115, Centro, Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brasil, CEP: 39800-082. ianramoss@hotmail.com

Recebido em 22/11/2017. Aceito para publicação em 23/12/2017

RESUMO

Leucoencefalopatia é qualquer grupo de doença que afeta a substância branca do cérebro. Uma doença cerebral hereditária que segue um curso progressivo crônico com episódios adicionais de rápida deterioração. A leucoencefalopatia, com calcificações e cistos cerebrais (LCC) é uma doença rara que foi descrita recentemente por volta de 1996. O presente estudo trata-se de um estudo qualitativo descritivo que tem como objetivo analisar uma doença de baixa prevalência de um novo paciente com LCC, tendo em vista o relevante da literatura. Relatamos o caso de uma criança de 11 anos de idade, com LCC e sintomas neurológicos iniciados nos primeiros anos de vida. Clinicamente, apresentou um quadro de evolução rápida caracterizada por estrabismo, disfagia, dificuldade de marcha e coordenação além de cefaleia e déficit visual. Ao exame radiológico apresentou múltiplos cistos encefálicos, supra e infratentoriais, acometendo, inclusive o tronco cerebral. Realizado o tratamento cirúrgico e ressecção dos cistos cerebrais. A descrição desse caso em muito contribuirá para um estudo mais aprofundado da patologia em questão, ampliando campos de pesquisa e proporcionando novas fontes de conhecimento.

PALAVRAS-CHAVE: Leucoencefalopatia, Leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais, Síndrome de Labrunne.

ABSTRACT

Leukoencephalopathy is any group of disease that affects the white matter of the brain. An inherited cerebral disease that follows a chronic progressive course with additional episodes of rapid deterioration. Leukoencephalopathy, with cerebral calcifications and cysts (LCC) is a rare disease that was recently described around 1996. The present study is a qualitative descriptive study that aims to analyze a low prevalence disease of a new patient with LCC, considering the relevance

of the literature. We report the case of an 11-year-old child with LCC and neurological symptoms started in the first years of life. Clinically, it presented a rapidly evolving condition characterized by strabismus, dysphagia, walking difficulties and coordination, besides headache and visual deficit. The radiological examination showed multiple brain cysts, supra and infratentorial, affecting, including the brainstem. The surgical treatment and resection of the cerebral cysts were performed. The description of this case will greatly contribute to a more in-depth study of the pathology in question, broaden research fields and provide new sources of knowledge.

KEYWORDS: Leukoencephalopathy, Leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts, Labrunne Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

Leucoencefalopatia com calcificação e cistos cerebrais

A Leucoencefalopatia com Calcificação e Cistos Cerebrais (LCC), conhecida como Síndrome de Labrunne, é uma doença rara. Muitas pesquisas comprovam que a LCC tenha se iniciado a partir da Síndrome de COATS ou Microangiopatia Cerebroretinal com Calcificação e Cistos Cerebrais (CRMCC), que foi revelada pela primeira vez em 1986¹.

De acordo com Vedolin *et al.*, (2012)², atualmente, muitas evidências e pesquisas comprovam que a LCC é uma doença genética de herança autossômica recessiva muito rara, acometendo crianças e adolescentes, de forma muito inespecífica.

A LCC é uma desordem de etiologia desconhecida e suas manifestações neurológicas incluem o declínio cognitivo, convulsões, hidrocefalia obstrutiva³.

Apesar dos achados de imagem e histopatológicos apresentarem características radiológica e clínicas relativamente característicos, nenhuma uniformidade clínicas é notável⁴.

O primeiro diagnóstico da doença foi relatado pela primeira vez em três crianças em 1996, por Labrune. Foi mais tarde diagnosticado em crianças e adultos de todo mundo, com início até 59 anos. A apresentação clínica é bastante variável⁵.

Segundo Kleinschmidt-DeMasters *et al.*, (2009)⁶, algumas crianças diagnosticadas pela primeira vez com a Síndrome desenvolveram declínio cognitivo e extrapiramidal variável, cerebelar e sinais piramidais, com ou sem convulsões. A LCC é caracterizada pela progressiva formação de cistos cerebrais que causam um efeito de massa similar a neoplasia e alterações na retina que se sobrepõem com a doença de Coats, a microangiopatia com telangiectasias retinianas e exsudatos, também podem ocorrer.

Foi diagnosticado LCC em um homem de 36 anos, na qual sua análise era diferencial, pois foram consideradas infecções parasitárias (hidáticos, cisticercose), doença além do brasão e as causas da calcificação cerebral difuso como a doença de Fahr e pós-radioterapia / quimioterapia. No entanto, a sorologia para infecções parasitárias foi negativa⁷.

Dessa forma, conta-se com cerca de 12 casos, até o momento, na literatura mundial médica da Síndrome de Labrune. No entanto, tem havido poucas pesquisas e avanços sobre a patologia da LCC⁸.

Não há nenhuma terapia específica comprovada para a Leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais, que não seja sintomática⁸.

Para Fonseca *et al.*, (2010)⁹, os cistos crescentes podem precisar de intervenção neurocirúrgica com o objetivo de aliviar a hipertensão intracraniana. De resto, dispõe-se apenas de medidas de apoio.

Stephani *et al.*, (2016)¹⁰, relatam que a abordagem terapêutica mais eficaz seria provavelmente, envolver uma combinação de procedimentos cirúrgicos e terapia de corticosteroides, dependendo da extensão da lesão de massa. O tratamento com corticoides deve ser minimizado para a menor dose capaz de manter um efeito terapêutico. Em relação ao tratamento invasivo, na maioria dos casos os procedimentos cirúrgicos foram geralmente realizados para aliviar o efeito dos cistos ocupando espaço ou lesões que ocorrem frequentemente em LCC.

Segundo Labrune *et al.* (2012)¹¹, para se ter o diagnóstico o primeiro passo a ser tomado é fazer a anamnese no paciente, na busca de sinais e sintomas relacionados aos poucos casos existentes dessa doença. Como já citados, sinais e sintomas como declínio cognitivo, sinais cerebelares (distúrbio do equilíbrio), ataques convulsivos, comprometimento severo da retina e do sistema nervoso central, podem levar a suspeição dessa pa-

tologia, lembrando-se que o início pode acontecer na fase adulta, mas na maioria dos casos, o início se dá em crianças e adolescentes. Diante dessa situação, devemos iniciar a investigação clínica, laboratorial e radiológica.

Uma investigação laboratorial se torna importante nessa doença no sentido de fazermos um diagnóstico diferencial e uma exclusão de etiologias que podem cursar com distúrbios neurológicos e calcificações: hemograma completo, tireóide, testes sorológicos para toxoplasmose e HIV.

Exames laboratoriais da doença

Concomitante a investigação laboratorial, devemos realizar uma investigação radiológica por causa da natureza dos sinais e sintomas do paciente (distúrbios neurológicos, síndromes cognitivas e piramidais), como:

- Tomografia computadorizada (TC): melhor método para diagnosticar as calcificações (gânglios da base) presentes nessa doença. TC mostra os depósitos de cálcio, que por sinal são numerosos, não necessariamente simétricos e progressivos com o tempo, encontrados mais comumente no tálamo, núcleos da base, substância branca profunda, substância branca cerebelar, núcleo dentado e tronco encefálico. Porém, devemos saber que podem acometer qualquer parte do cérebro¹².

- Ressonância magnética: exame em que melhor se diagnostica anormalidades na substância branca (local de acometimento da doença estudada). Pode-se ver edema da substância, alargamento de giros, estiramento de córtex adjacente. Todos os sintomas podem ser assimétricos e progredirem lentamente com o tempo. Deve-se lembrar que como se trata de uma doença progressiva, ao repetir o exame pode-se encontrar avanço da doença¹³.

O objetivo do presente estudo foi o de analisar uma doença rara chamada Leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais, utilizando uma abordagem integrada entre a anatomia humana do Sistema Nervoso Central e as repercussões clínicas que caracterizam essa enfermidade. Poucos são os casos documentados existentes no mundo, sendo um deles no Brasil, na cidade de Caratinga, Minas Gerais, Brasil.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo qualitativo descritivo do tipo estudo de caso. Minayo (2001)¹⁴ descreve que o estudo qualitativo trabalha com significados, motivações, valores e crenças que não podem ser apenas reduzidos às questões quantitativas, uma vez que correspondem a noções muito particulares.

Busca e análise de dados

Os dados foram analisados a partir de uma entrevista feita com os parentes do paciente e com informações de

exames tomográficos, de laudos médicos e de ressonâncias magnéticas.

Fases da Implementação

A primeira etapa deu-se a uma visita realizada na casa do paciente em estudo, no dia 22 de março de 2016 às 20:00, pelos acadêmicos de medicina, para conhecer o perfil da criança e solicitar autorização aos familiares para pesquisa de um caso clínico. No momento da visita, foi identificada a condição clínica do paciente que apresenta um quadro patológico neurológico. A mãe do paciente autorizou através do Termo de Consentimento de Livre Esclarecimento, no qual esclarecia o objetivo da pesquisa além dos termos que garantem o sigilo das informações prestadas e o caráter voluntário de participação do paciente, que poderia se recusar a dar continuidade do estudo a qualquer momento e a consulta dos exames e laudos médicos.

A segunda etapa consistiu em analisar e em explorar os prontuários médicos e demais documentos gentilmente fornecidos pela família do paciente portador de Leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais.

Na terceira etapa relatou-se caso de criança portadora de leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais. De acordo com Pessoa *et al.* (2013)¹ trata-se de uma síndrome rara, caracterizada pela presença de calcificações, leucodistrofia e formação de discos cerebrais. Também chamada de síndrome de Labrune, foi descrita pela primeira vez em 1996.

3. RELATO DE CASO

Paciente, JHBB, do sexo masculino, DN:01/06/2005, hígido, portador de hipotireoidismo, com crescimento e desenvolvimento normais até os 3 anos de idade. De acordo com laudo médico descrito em 2008 apresenta quadro rapidamente progressivo de 2 meses de evolução caracterizado por estrabismo, disfagia, dificuldade de marcha e coordenação além de cefaleia e déficit visual. Propedêutica oftalmológica revela deslocamento retiniano bilateral, que submete a tratamento cirúrgico oftalmológico. Após, os novos sintomas foram: choro inconsolável e alterações no comportamento. Avaliação clínica-neurológica sugere quadro de hipertensão intracraniana. Paciente realiza ressonância magnética de encéfalo sendo evidenciados múltiplos cistos encefálicos, supra e infratentoriais, acometendo, inclusive, o tronco cerebral, além de sinais de hidrocefalia, calcificações e alterações de sinal difusas e substância branca. Criança encaminhada para o tratamento cirúrgico com objetivo de tratamento da hidrocefalia e ressecção parcial dos cistos.

Desde então, foram necessárias três abordagens cirúrgicas. Em 2013 realizado nova RNM que apresenta os

seguintes aspectos: imagens císticas na topografia da ponte, tegmento mesencefálico e cistos talâmicos com projeção para porção posterior do tronco de ambos os ventrículos laterais. Cateter de derivação liquórica introduzido através de trepanação frontal direita, que atravessa o ventrículo lateral do mesmo lado e cuja a ponta parece estar localizada na região dos cistos pontinhos (Figura 1). Evolui com diversas sequelas neurológicas, como tetraparesia, hipotonia, disfagia (gastrostomizado) e epilepsia. A administração da alimentação, tanto pela via oral ou por via da sonda gástrica, segue horários rígidos, de forma a manter a saúde e a melhoria geral do paciente. Faz uso de fenobarbital e levotiroxina de uso contínuo.



Figura 1. Ressonância magnética. Cateter de derivação liquórica introduzido através da trepanação frontal direita, que atravessa o ventrículo lateral do mesmo lado e cuja a ponta parece estar localizada na região dos cistos pontinhos.

No momento, mantém estabilidade clínica da doença, necessitando de acompanhamento regular multiprofissional composta por Neurologista, Fonoaudiólogo, Fisioterapeuta, Neurocirurgião e Endocrinologista.

4. DISCUSSÃO

Conforme estudos de Isolan *et al.*, (2010)⁹, não há nenhuma terapia específica comprovada para o tratamento da Leucoencefalopatia com calcificações e cistos cerebrais, que não seja o suporte sintomático. Já as pesquisas de Fonseca *et al.*, (2010)¹⁰ apontam que os cistos crescentes podem precisar de intervenção neurocirúrgica com o objetivo de aliviar a hipertensão intracraniana. De

resto, dispõe-se apenas de medidas de apoio. Tais dados corroboram com a decisão do médico em optar por uma intervenção neurocirúrgica, utilizada para o tratamento do paciente, visando realizar a ressecção parcial dos cistos, além de controlar a progressão da hidrocefalia, este procedimento que foi fundamental para manutenção da vida do paciente, não obstante, algumas sequelas neurológicas, como tetraparesia, hipotonia, disfagia (gastrostomizado) e epilepsia, foram evidenciadas após o procedimento. De acordo com os dados bibliográficos de Bertotti *et al.*, (2011)³, a LCC é uma desordem de etiologia desconhecida e suas manifestações neurológicas incluem o declínio cognitivo, convulsões, hidrocefalia obstrutiva. Tais informações, confirmam os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, sendo a hidrocefalia a condição clínica que é responsável pelo aumento da pressão intracraniana, necessitando de intervenções clínicas e cirúrgicas para o controle da moléstia.

5. CONCLUSÃO

Desse modo depreende-se que o caso relatado de uma patologia complexa, Leucoencefalopatia com Calcificação e Cistos cerebrais, contribuirá para um melhor entendimento dessa doença, com poucos estudos realizados até o momento. A etiologia da LCC permanece desconhecida e não há uniformidade dos resultados clínicos observados nos artigos pesquisados. Pouco se sabe sobre o curso clínico, geralmente lentamente progressivo e a abordagem sintomática sugerida é a única terapia específica para a doença.

REFERÊNCIAS

- [01] Pessoa ALS, Monteiro AV, Queiroz RF, Malveira GL, Kok F. Leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cyst: Labrune syndrome. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2012.
- [02] Vedolin, L. Doenças neurometabólicas hereditárias. *Encefalo*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2012.
- [03] Bertotti MM, Linhares MN, Ferreira R, Santos DS, Athayde Jr AT, Mussi ACM, Moritz JW, Jung TS, Schroeder HK, Rodrigues IK. Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts: entity that can mimic a neoplasm. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2011.
- [04] Sener U, Zorlu Y, Men S, Bayol U, Zanapalioglu U. Leukoencephalopathy, Cerebral Calcifications, and Cysts. *American Journal of Neuroradiology.* 2006.
- [05] Summer K, Salam KA, Noone ML, Pradeep Kumar VG, Mampilly N, Sivakumar S. Leukoencephalopathy with intracranial calcifications and cysts in an adult: Case report and review of literature. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2010.
- [06] Kleinschmidt-DeMasters BK, Cummings TJ, Hulette CM, Morgenlander JC, Corboy JR. Adult Cases of Leukoencephalopathy, Cerebral Calcifications, and Cysts: Expanding the Spectrum of the Disorder. *Journal*

- of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2009; 68(4).
- [07] Gulati A, Singh P, Ramanathan S, Khandelwal N. A case of leukoencephalopathy, cerebral calcifications and cysts. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2011.
- [08] Isolana GR, Cabral LS, Júnior CGC, Antunesd AC, Schwartsmann G, Falcettae FS. The Rare Association of Leukoencephalopathy, Cerebral Calcifications, and Cysts: Case Report. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010.
- [09] Fonseca LF, Pianet G, Xavier CC. *Compêndio de neurologia infantil*, Sao Paulo, 2 ed. Medbook. 2010.
- [10] Stephani C, Pfeifenbring S, Mohr A, Stadelmann C. Late-onset leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts: case report and review of the literature. *BMC Neurology.* 2016.
- [11] Labrune P, Lacroix C, Goutières F, Laveaucoupet J, Chevalier P, Zerah M, Husson B, Landrieu P. Extensive brain calcifications, leukodystrophy, and formation of parenchymal cysts. *The Official Journal of the American Academy of Neurology.* 1996.
- [12] Livingston JH, Mayer J, Jenkinson E, Kasher P, Stivaros S, Berger A, Cordelli DM, Ferreira P, Jefferson R, Kutschke G, Lundberg S, Ounap K, Prabhakar P, Soh C, Stewart H, Stone J, van der Knaap MS, van Esch H, van Mol C, Wakeling E, Whitney A, Rice GI, Crow YJ. Leukoencephalopathy with calcifications and cysts: a purely neurological disorder distinct from coats plus. *Neuropediatrics.* 2014.
- [13] Nagae-Poetscher LM, Bibat G, Philippart M, Rosemberg S, Fatemi A, Lacerda MT, Costa MO, Kok F, Costa Leite C, Horská A, Barker PB, Naidu S. Leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts: new observations. *Neurology,* 2004.
- [14] Minayo, MCS. *Pesquisa Social. Teoria, método e criatividade.* 18 ed. Petrópolis: Vozes, 2001.