Cavernoma familiar

Relato de caso

Rodrigo Panico Gorayeb, Sérgio Cavalheiro***

Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – EPM, São Paulo

RESUMO

Angiomas cavernosos ou simplesmente cavernomas são má-formações vasculares congênitas raras, acometendo 0,5% da população, podendo apresentar-se sob as formas esporádica e familiar. Quando acomete indivíduos de uma mesma família é denominado cavernomatose cerebral familiar (CCF), tendo sua transmissão autossômica dominante com penetração incompleta associada a mutações no locus *CCF1 no cromossomo 7.*

A CCF acomete, em geral, vários indivíduos de uma mesma família, grande parte desses com lesões múltiplas, algumas vezes até com aparecimento tardio. Essas características apontam para a necessidade de uma abordagem diferenciada de indivíduos com cavernomas múltiplos e suas famílias.

Relatamos o caso de um paciente de 5 anos de idade, com três cavernomas cerebrais, e sua irmã de 3 anos, com outra lesão. Discutimos o tratamento e o seguimento deles e de sua família, propondo sugestões para a abordagem da CCF.

PALAVRAS-CHAVE

Cavernoma familiar. Hemangioma cavernoso.

ABSTRACT

Familial cavernoma. Case report

Cavernous hemangiomas or simply cavernomas are rare congenital vascular malformations mostly located in the central nervous system, which prevalence is close to 0.5% in the general population. They can present itself either as a sporadic case or in a familial form. The familial form is called familial cerebral cavernomatosis (FCC), having an autossomical dominant inheritance with incomplete penetration associated to mutations of the CCF1 locus on chromossome 7. In general, CCF is present in many individuals of a given family, mostly with multiple lesions, some of those even with a late onset. These characteristics imply the need of a special approach towards diagnosis and treatment of patients with multiple cavernomas and their families.

We report the case of a 5 year-old boy with three cerebral cavernomas and of his 3 year-old sister with another lesion. The treatment and the management of familiar forms of cavernomas are discussed.

KEYWORDS

Familial cavernoma. Cavernous hemangiana.

Introdução

Angiomas cavernosos, hemangiomas cavernosos ou simplesmente cavernomas são má-formações congênitas raras[7,23,25]. Inicialmente descritas por Virchow[24], em 1863, são considerados hamartomas vasculares e fazem parte de uma das quatro má-formações vasculares do sistema nervoso central (SNC) descritas por Russel e Rubinstein[21], em conjunto com má-formações arteriovenosas, telangectasias e angiomas venosos, podendo ser encontrados em todo o organismo[17,19,26]. Durante muitos anos foram classificados como má-formações cerebrovasculares ocultas ou crípticas[3]. O uso rotineiro da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) tem permitido que número maior de casos sejam identificados[1,20].

A prevalência dos cavernomas na população é estimada entre 0,5% e 0,7%[15]. Em séries de autópsias,

* Pós-Graduando da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

** Professor-Adjunto e Livre-Docente da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

a incidência varia de 0,02% a 0,39%[22]. Otten e col.[18], em 24.535 autópsias realizadas de 1957 a 1986, relataram 131 casos (0,53%) de cavernomas intracerebrais que foram verificados histologicamente segundo os critérios de Russel e Rubinstein[21]. Cavernomas são encontrados em cerca de 0,39% a 0,47% das RM realizadas[4]. Eles representam de 1,7% a 18% das anomalias vasculares do SNC[8,15,18] e mais de 30% das má-formações angiograficamente ocultas[13].

Cavalheiro e cols.[2,3] apresentaram uma revisão de 158 casos da literatura acrescidos de 14 casos próprios de cavernomas na infância, identificando não haver preponderância sexual, e que a distribuição na faixa etária apresenta dois picos, um durante o primeiro ano de vida correspondendo a 22,6% dos casos e outro pico entre os 12 anos e os 16 anos, correspondendo a 42,3% dos casos.

Duas formas diferentes de apresentação de cavernomas têm sido descritas: a forma esporádica e a familiar[3]. Quando ocorre em indivíduos da mesma família, é denominado cavernomatose cerebral familiar (CCF), de transmissão autossômica dominante com penetração incompleta. Essa condição hereditária pode ser responsável por 10% a 50% dos casos de cavernoma[10]. Kufs[9], em 1928, foi o primeiro a relatar um caso de angioma cavernoso familiar. A presença de múltiplos cavernomas cerebrais em um mesmo indivíduo também é comum, sendo descritos em 50% a 73% dos casos familiares e em 33% dos casos esporádicos. Cavalheiro[2,3] relatou apenas 10,5% dos pacientes pediátricos apresentando cavernomas múltiplos, considerando que a presença desses em crianças é rara, provavelmente devido a sua evolução lenta antes de se tornarem sintomáticos[14,16]. Lesões isoladas podem tornar-se múltiplas com o passar dos anos. Zabramski e cols.[27] demonstraram o aparecimento de 0,4 lesões novas por ano na forma familiar da doença.

Relato do caso

Paciente de 5 anos, do sexo masculino, cor branca, foi admitido no Pronto Socorro do nosso serviço no Hospital São Paulo da UNIFESP com história de ter apresentado, há uma hora, quadro sugestivo de crise convulsiva tônico-clônica generalizada. Na admissão, encontrava-se torporoso, com pulso de 74 batimentos por minuto, pressão arterial de 110 x 70 mmHg, pupilas isocóricas e fotorreagentes, sem déficits motores aparentes.

Foi submetido à TC de crânio de urgência (Figura 1) que evidenciou três lesões. A primeira, hiperdensa parassagital parietal esquerda com dupla densidade e hematoma adjacente, exercia efeito de massa importante e circundada por zona adjacente de edema. Ao lado dessa, na corticalidade parietal anterior, havia outra pequena lesão hiperdensa de 0,5 cm de diâmetro. A terceira lesão estava sobre área motora contralateral, era hipodensa e sem efeito de massa. O paciente foi internado e após estabilização clínica e realização de exames laboratoriais que se mostraram normais foi submetido à RM de crânio. A RM revelou as três lesões já descritas na TC, apenas confirmando os indícios de sangramento recente na lesão parassagital esquerda e a topografia de área motora da lesão frontal direita.

O paciente foi submetido a tratamento cirúrgico sob anestesia geral com realização de craniotomia parietal esquerda e exérese da lesão de aspecto vinhoso, lamelar, escurecida, pouco sangrante, acompanhada de pequeno sangramento adjacente. Pela mesma via de acesso foi ressecada a pequena lesão superficial adjacente. O exame anatomopatológico evidenciou tratarem-se de cavernomas.

Devido à presença de múltiplas lesões, optou-se por investigar os familiares da criança, principalmente suas duas irmãs, que eram assintomáticas, através de RM. A irmã, de 3 anos, apresentava uma lesão hipointensa em T1, sem realce à injeção de contraste paramagnético, com 2,5 cm de diâmetro, localizada na região parietoccipital esquerda e sugestiva de cavernoma (Figura 2). Pela ausência de sintomatologia e pela localização da lesão, optou-se por acompanhamento clínico e com exames de imagem. Hoje, após 4 anos de seguimento, a criança continua assíntomática e a RM mostra a lesão inalterada. A RM da outra irmã foi normal.

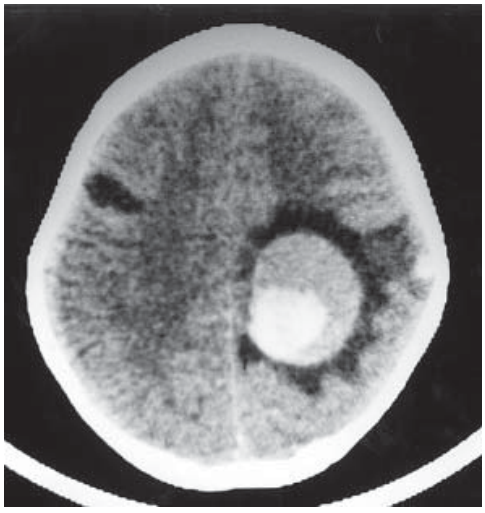

Figura 1 – Tomografia evidenciando três lesões: a primeira, hiperdensa parassagital parietal esquerda com dupla densidade e hematoma adjacente, com efeito de massa importante circundada por zona de edema; a segunda, ao lado dessa, pequena, hiperdensa de 0,5 cm de diâmetro, na corticalidade parietal; a terceira lesão é contralateral, estando sobre área motora direita, hipodensa, sem efeito de massa.

Figura 2 – Ressonância magnética em T1 evidenciando lesão hipointensa, sem realce à injeção de contraste paramagnético, com 2,5 cm de diâmetro, localizada em região parietoccipital esquerda, sugestiva de cavernoma.

Discussão

A cavernomatose cerebral familiar é doença hereditária autossômica dominante com expressividade variável. Estudos recentes revelam que a anomalia genética se encontra em uma parte do braço curto (q) do cromossomo 7[10,11,12]. Essa região (7q) abriga o *locus* CCF1, que parece estar envolvido na codificação de uma proteína chamada KRIT1 envolvida no processo de angiogênese e sofre uma mutação nas famílias com CCF[12].

Inicialmente descrita em populações hispano-americanas, em que todos os indivíduos tinham relação com um ancestral comum[12], a CCF tem sido recentemente descrita e estudada em outros grupos populacionais. Labauge[10], em 1998, estudando a CCF em 57 famílias francesas, evidenciou, entre outras coisas, que: na população francesa, a CCF tem caráter autossômico dominante com penetração incompleta; a maioria dos casos apresenta múltiplas lesões; a ocorrência de mutações "de novo" é fortemente suspeita de ocorrer em algumas famílias; o número de cavernomas em um mesmo indivíduo aumenta com a idade; 75% dos casos esporádicos com lesões múltiplas são de fato familiares; os casos hereditários apresentam probabilidade maior de desenvolver sintomas.

Esses dados corroboram as características hereditárias da CCF, principalmente na presença de múltiplos cavernomas.

A apresentação clínica dos cavernomas inclui cefaléia, crises convulsivas, déficits focais ou hemorragias. Entretanto, na maioria dos casos, o cavernoma pode não apresentar sintomas.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha principalmente nas lesões únicas, superficiais e sintomáticas, existindo controvérsia quanto à indicação de cirurgia nas outras. Em crianças, o quadro clínico caracteriza-se mais freqüentemente por epilepsia ou por hipertensão intracraniana e, nesses casos, a abordagem cirúrgica tem bons resultados[2,5].

Os dados citados evidenciam que pacientes com múltiplos cavernomas pertencem a uma forma de apresentação da doença que tem características próprias, merecendo, em conjunto com suas famílias, uma abordagem diferenciada. É necessária, inicialmente, uma avaliação clínica e neurológica do paciente, seguida de investigação com RM de encéfalo para determinação precisa do número de lesões, suas características e topografia. Também devem ser avaliados, inclusive com RM, todos os parentes de primeiro grau dos indivíduos acometidos.

Após a identificação de todos os indivíduos acometidos nas várias gerações de uma mesma família, esses devem, em nossa opinião, submeterem-se às seguintes condutas:

- cavernomas múltiplos, ou mesmo únicos, quando assintomáticos ou não eloqüentes não devem ser operados, e sim acompanhados com RM a cada seis meses;
- cavernomas únicos sintomáticos devem ser operados sempre, exceto quando da impossibilidade de acesso cirúrgico viável ou por falta de condições clínicas do doente;
- cavernomas do tronco cerebral devem ser operados sempre que apresentarem contato com a aracnóide e forem superficiais, mesmo quando assintomáticos, pois o resultado de um sangramento pode ser desastroso;
- em casos de cavernomas múltiplos, em que um deles tornou-se sintomático, deve-se operar apenas aquele responsável pela hemorragia ou sintomatologia, inclusos aí os de tronco, conforme descrito acima e também os de lobo temporal por seu potencial epileptogênico.

A justificativa para não indicarmos a abordagem cirúrgica das outras lesões assintomáticas decorre de dois fatos: primeiro, essas lesões podem manter-se inalteradas ou mesmo diminuírem de tamanho com o tempo[6,27]; segundo, novas lesões podem aparecer ou tornarem-se sintomáticas.

Nossos pacientes são um bom exemplo dessa conduta. O paciente com cavernomas múltiplos que apresentou sangramento foi operado para exérese da lesão sintomática (e circunstancialmente da lesão adjacente que se encontrava na via de acesso cirúrgico). Os parentes do paciente foram investigados com RM, e o diagnóstico de cavernoma foi constatado em uma irmã. Essa irmã, assintomática, vem sendo seguida com

RM periódicas nos últimos 4 anos, mantendo-se assintomática e com a lesão inalterada.

Referências

1. ATLAS SW, MARK AS, GROSSMAN RJ, GOMORI JM: Intracranial haemorrhage: gradient-echo MR imaging at 1.5t. Comparison with spin-echo imaging and clinical applications. Radiology 168:803-7, 1988.
2. CAVALHEIRO S, BOUILLOT P, GENITORI L, LENA G, CHOUX M: Cavernomas intracranianos na infância: a propósito de 14 observações e revisão de 88 casos da literatura. J Bras Neurocirurgia 4:34-45, 1993.
3. CAVALHEIRO S, BRAGA FM: Cavernous hemangiomas. In Choux M, Di Rocco C (ed): Pediatric Neurosurgery. Ed 1. London, Churchil Livingstone, 1999, cap 35, pp 691-702.
4. DEL CURLING O, KELLY DL, ELSTER AD, CRAVEN TE: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. J Neurosurg 75:702-8, 1991.
5. DI ROCCO C, IANELLI A, TAMBURRINI G: Surgical manegement of paediatric cerebral cavernomas. Arq Neuropsiquiatr 54:655-60, 1996.
6. GALINA P, NOHRA G, CIOLOCA C, MEDER JE, ROUX FX: Cavernomes multiples d'apparition différée. Neurochirurgie 5:322-5, 1994.
7. GERLACH J, JENSEN HP: Mikroangioma des gehirns. Arch Klin Chir 293:481-93, 1960.
8. HERTER T, BRANDT M, SZUWART V: Cavernous hemangioma in children. Childs Nerv Syst 4:123-7, 1988.
9. KUFS H: Uber heredofamiliare angiomatosis des gehirs und de retina, ihre beziehungen zueinander und zur angiomatose de haut. Zentralbl Neurol Psychiatrie 113:651-86, 1928.
10. LABAUGE P, LABERGE S, BRUNEREAU L, LEVY C, TOURNIER LASSERVE E: Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical anf genetic features in 57 french families. Société française de neurochirurgie. Lancet 352:1892-7, 1998.
11. LABERGE CS, LABAUGE P, MARÉCHAL E, MACIAZEK J, TOURNIER LASSERVE E: Genetic heterogeneity and absence of founder effect in a series of 36 french cerebral cavernous angiomas families. Eur J Hum Genet 7:499-504, 1999.
12. LABERGE S, JUNG HH, LABAUGE P, HOUTTEVILLE JP, LESCOAT C, CECILLON M, MARECHAL E, JOUTEL A, BACH JF, TOUNIER LASSERVE E: Truncating mutations in ccm1, encodin krit1, cause hereditary cavernous angiomas. Nat Genet 23:189-93, 1999.
13. LOBATO RD, PEREZ C, RIVAS JJ, CORDOBES F: Clinical, radiological and pathological spectrum of angiografically occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. J Neurosurg 68:518-31, 1988.
14. MAZZA C, SCIENZA R, BELTRAMELLO A, DA PIAN R: Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the pediatric age-group. Childs Nerv Syst 7:139-46, 1991.
15. McCORMICK WF: Pathology of vascular malformations of the brain. In Wilson CB, Stein BM (ed): Intracranial arteriovenous malformations. Baltimore, Willians and Wilkins, 1984, pp 44-63.
16. MORAINE JN, AWAD IA: Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. Neurosurgery 37:591-605, 1995.
17. OHLMACHER AP: Multiple cavernous angioma, fibroendothelioma, osteoma and hematomyelia of the central nervous system in a case of secondary epilepsy. J Nerv Ment Dis 26:395-423, 1989.
18. OTTEN P, PIAZZOLATO GP, RILLIET B, BERNEY J: A propos de 131 cas d´angiomes caverneux (cavernomes) de s.n.c., repéres par l'ánalyse retrospective de 24 535 autopsies. Neurochirurgie 35:82-3, 1989.
19. POHLE LA, CLARK EA: Multiple cavernous angioma of the skin, brain and skeleton. Urol Cutan Rev 49:283-7, 1945.
20. RIGAMONTE D, BURTON PD, JOHNSON PC, HADLEY MN, ZABRAMSKI J, SPETZLER RF: The MRI appearence of cavernous malformations (angiomas). J Neurosurg 67:518-24, 1987.
21. RUSSEL DS, RUBINSTEIN LJ: Pathology of Tumors of the Nervous System. Baltimore, Willians and Wilkins, 1989, pp 730-736.
22. SARWAR M, McCORMICK WF: Intracerebral venous angioma: case report and review. Arch Neurol 35:323-5, 1978.
23. SIMARD JM, GARCIA-BENGOCHEA F, BALLINGER WE, MICKLE JP, QUISLING RG: Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. Neurosurgery 18:162-72, 1986.
24. VIRCHOW R: Die Krankhaften Geschwülste. Berlin, BdI, 1863.
25. VOIGT K, YASARGIL MG: Cerebral cavernous angiomatosis of cavernomas. Incidence, pathology, localisation, diagnosis, clinical features and treatment. Review of the literature and report of na anusual case. Neurochirurgia (Stuttg) 19:59-68, 1976.
26. WOOD MV, WHITE RJ, KERNOHAN JW: Cavernous hemangiomatosis involving the brain, spinal cord, heart, skin and kidney. Mayo Clin Proc 32:249-57, 1957.
27. ZABRAMSKI JM, WASCHER TM, SPETZLER RF: The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. J Neurosurg 80:422-32, 1994.

Original recebido em maio de 2000
Aceito para publicação em setembro de 2000

Endereço para correspondência:
Rodrigo P. Gorayeb
Rua Capote Valente, 411 – ap. 802
CEP 05409-001 – São Paulo, SP