



Jornal Paranaense de Pediatria

EDITORES

Paulo Breno Noronha Liberalesso

Médico do Departamento de Neuropediatria e Neurofisiologia do Hospital Pequeno Príncipe; Supervisor do Programa de Residência Médica em Neuropediatria do Hospital Pequeno Príncipe.

Sérgio Antônio Antoniuk

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria; Coordenador do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas (CENEP).

EDITORES ASSOCIADOS

Aristides Schier da Cruz

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica.

Donizetti Dimer Giamberardino Filho

Pediatra Diretor do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

Gilberto Pascolat

Preceptor da Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Luiza Kazuko Moriya

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina.

CONSELHO EDITORIAL

Alexandre Menna Barreto

Endocrinologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe.

Alfredo Löhr

Professor de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

Carlos A. Riedi

Professor de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia-Pneumologia Pediátrica.

Geraldo Graça

Médico Endocrinologista Pediátrico; Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR.

Gislayne C. Souza Nieto

Médica Neonatologista; Chefe da UTI Neonatal do Hospital Santa Brígida; Neonatologista da UTI Neonatal do Hospital Pequeno Príncipe.

Herberto José Chong Neto

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia; Pesquisador Associado do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná; Doutor em Medicina Interna, UFPR; Pós-Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPR; Professor Titular de Medicina da Universidade Positivo.

Isac Bruck

Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

José Carlos Amador

Doutor em Pediatria pela UNICAMP. Pós-Doctor em Nutrição Enteral e Parenteral pela Universidade de Maastricht - Holanda. Professor Adjunto da Universidade Estadual de Maringá.

Katia Aceti Oliver

Neonatologista do Hospital Pequeno Príncipe e Hospital Maternidade Santa Brígida; Médica Pediatra com atuação na Área de Desenvolvimento do Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas.

Kerstin Taniguchi Abagge

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Dermatologia Pediátrica.

Lucia Helena Coutinho dos Santos

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Neuropediatria.

Luiz Antônio Munhoz da Cunha

Chefe do Serviço de Ortopedia Pediátrica do Hospital Infantil Pequeno Príncipe.

Luiz Ernesto Pujol

Médico plantonista do pronto-socorro do Trauma Pediátrico do Hospital do Trabalhador; Vice-Presidente do CRM-PR; Diretor do Departamento de Defesa Profissional da Associação Médica do Paraná.

Mara Albonei Pianovski

Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Hematopediatria.

Margarida Fatima Fernandes Carvalho

Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina, Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo.

Mariana Faucz Munhoz da Cunha

Nefrologista Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe.

Marina Hideko Asshiyde

Professora de Clínica Pediátrica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Disciplina de Infectologia Pediátrica.

Mário Vieira

Preceptor em Gastroenterologia da Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Milton Elias de Oliveira

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel.

Monica Nunes Lima

Professora Associada do Departamento de Pediatria da UFPR; Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e Adolescente do Departamento de Pediatria da UFPR.

Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Alergia e Imunologia.

Nelson Itiro Miyague

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Cardiologia Pediátrica.

Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva

Médica Neonatologista do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

Rosana Marques Pereira

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Disciplina de Endocrinologia Pediátrica.

Vania Oliveira de Carvalho

Médica Pediatra com concentração em Dermatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas; Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - UFPR.

DIRETORIA SPP - TRIÊNIO 2016-2018

Presidente: Kerstin Taniguchi Abagge (Curitiba)

Presidente de Honra: Eliane Mara Cesário Pereira Maluf (Curitiba)

1º Vice-Presidente: Victor Horácio de Souza Costa Junior (Curitiba)

2º Vice-Presidente: Milton Macedo de Jesus (Londrina)

3º Vice-Presidente: Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

4º Vice-Presidente: Antonio Carlos Sanseverino Filho (Maringá)

Secretário Geral: Tsukiyo Obu Kamoi (Curitiba)

1º Secretário: Geórgia Morgenstern Milani (Curitiba)

2º Secretário: Paulo Breno Noronha Liberalesso (Curitiba)

Tesouraria

1º Tesoureiro: Cristina Terumy Okamoto (Curitiba)

2º Tesoureiro: Julio Cesar Pereira Dias (Pato Branco)

Conselho Fiscal: Armando Salvatierra Barroso (Curitiba),

Carlos Oldenburg Neto (Curitiba), Mario Cesar Vieira

(Curitiba), Fabiano Steil da Silva (Curitiba), Iná Maria Frias

Cabral Arthur (Maringá)

Comissão de Sindicância: Dorivam Nogueira (Curitiba),

Rosana Marques Pereira (Curitiba), Marcia Bandeira

(Curitiba), Renato Tamemiro (Cascavel), Heloisa Simonini

Delfino (Londrina)

Conselho Consultivo: Rosangela de Fatima Iteraminense

Garbers (Curitiba), Jocemara Gurmini (Curitiba), Marcelo

Almeida Costa (Curitiba), Wilma Suely Ribeiro Reque (Ponta

Grossa), Naiza Alessandra Dornelles (Maringá)

Diretoria de Defesa Profissional

Coordenadores: Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba),

Armando Salvatierra Barroso (Curitiba) e Milton Macedo de

Jesus (Londrina)

Diretoria de Cursos, Eventos e Promoções

Coordenadora: Gislayne Castro e Souza de Nieto (Curitiba)

Diretoria de Ensino e Pesquisa

Coordenadores: Victor Horácio de Souza Costa Junior

(Curitiba), Cristina Okamoto (Curitiba), Tony Tannous Tahan

(Curitiba) e Débora Carla Chong e Silva (Curitiba)

Diretoria de Publicações

Coordenadores: Sérgio Antoniuk (Curitiba), Paulo Breno

Noronha Liberalesso (Curitiba) e Vania Oliveira de Carvalho

(Curitiba)

Diretoria de Relações

Coordenador: Kennedy Long Schisler (Foz do Iguaçu)

DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA

Departamento de Adolescência

Presidente: Iolanda Maria Novadzki

Departamento de Aleitamento Materno e Puericultura

Presidente: Marcelo Grott Lobo

Departamento de Alergia - Imunologia

Presidente: Alexsandro Zavadniack

Departamento de Cardiologia

Presidente: Cristiane Nogueira Binotto

Departamento de Dermatologia

Presidente: Juliana Loyola

Departamento de Endocrinologia

Presidente: Rosana Marques Pereira

Departamento de Gastroenterologia

Presidente: Mário Cesar Vieira

Departamento de Hemato-Oncologia

Presidente: Lisandro Lima Ribeiro

Departamento de Infectologia

Presidente: Tony Tannous Tahan

Departamento de Nefrologia

Presidente: Lucimary de Castro Sylvestre

Departamento de Neonatologia

Presidente: Regina Vieira Cavalcante Silva

Departamento de Neurologia

Presidente: Paulo Breno Noronha Liberalesso

Departamento de Nutrologia

Presidente: Denise Tiemi Miyakawa

Departamento de Otorrinolaringologia

Presidente: Rodrigo Guimarães Pereira

Departamento de Pneumologia

Presidente: Gregor Paulo Chernikoski Santos

Departamento de Reumatologia

Presidente: Marcia Bandeira

Departamento de Saúde Mental

Presidente: Jussara Ribeiro dos Santos Varassin

Departamento de Segurança da Criança e do Adolescente

Presidente: Luci Yara Pfeiffer

Departamento de Suporte Nutricional

Presidente: Izaura Merola Faria

Departamento de Terapia Intensiva

Presidente: Sandra Lange Zaponi Melek

Referência em Genética

Salmo Raskin

Referência em Oftalmologia

Ana Tereza Ramos Moreira e Christie Graf Ribeiro

Referência em Ortopedia

Edilson Forlim e Jamil Faisal Soni

Referência em Radiologia

Dolores Bustelo

JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA - ANO 19, NÚMERO 01, 2018.

O Jornal Paranaense de Pediatria é o órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria para publicações científicas.

Correspondência para: SPP - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 - 80510-090 - Curitiba-PR - Tiragem: 500 exemplares

Sociedade Paranaense de Pediatria - Rua Des. Vieira Cavalcanti, 550 Telefone: 41 3223-2570 Fax: 41 3324-7874 Curitiba-PR

Http://www.spp.org.br - e-mail: sppediatria@hotmail.com

Projeto gráfico, diagramação e editoração: Fidellize Comunicação e Design Tel.: 41 99644-8959 fidellize25@yahoo.com.br Curitiba-PR

EDITORIAL

O acidente vascular cerebral (AVC) - também denominado acidente vascular encefálico (AVE) - é de difícil diagnóstico, investigação e tratamento na faixa etária pediátrica. Apesar de incomum, é uma importante causa de mortalidade infantil, cursando ainda com elevado custo de tratamento e social.

O infarto encefálico e a hemorragia intracraniana geralmente são conseqüências de um processo subjacente, com diversas formas de apresentação, dependendo do local, extensão e doença de base. Os sintomas podem ser totalmente inespecíficos e não valorizados, especialmente em adolescentes. Os sinais de AVC perinatal também podem permanecer ocultos ou serem sutis, sendo indicada investigação em casos de convulsões, movimentos reduzidos ou fraqueza em um lado do corpo. Em crianças maiores, outros sinais também devem ser considerados: dor de cabeça súbita e intensa, principalmente se acompanhada de vômitos e/ou sonolência; dormência em um lado do corpo; desvio de rima labial; dificuldade na fala e compreensão; alterações súbitas de visão; e tontura intensa ou perda da coordenação.

A investigação envolve exames hematológicos, cardíacos e de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e angiografia por subtração digital, alguns exigindo anestesia para sua realização em crianças.

O diagnóstico precoce é extremamente importante, pois permite tratamento rápido. Novas terapias como a trombólise podem reverter os déficits e evitar lesões definitivas. Da mesma forma, a reabilitação iniciada enquanto o cérebro jovem ainda está em desenvolvimento obtém melhor resultado que a tardia. Além disso, se o fator etiológico não for descoberto e tratado, há um risco muito grande de haver novas lesões, comprometendo a plasticidade cerebral. A causa da maioria dos AVC perinatais é desconhecida, sendo essencial a investigação dos fatores de risco, como alterações placentárias, cardiopatias congênitas, coagulopatias e infecções como meningite. Após a fase neonatal, outras causas devem ser procuradas além das cardiopatias e infecções do sistema nervoso: arteriopatias (e.g. doença de moyamoya), traumatismos cranianos, anemia falciforme e doenças autoimunes.

Nesta edição um caso de AVC pediátrico é abordado como forma de ilustrar os passos de investigação e manter um alto índice de suspeita nos Pediatras.

Zeferino Demartini Júnior

Neurocirurgião, Neurorradiologista, Curitiba-PR

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA EM PEDIATRIA: NÃO ESPERE POR SINAIS EVIDENTES DE ENCEFALOPATIA

PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE: DO NOT WAIT FOR EVIDENT SIGNS OF ENCEPHALOPATHY

Thalita F. dos Santos¹, Thayane G. de Melo¹, Tulio Rucinski¹, Vanessa S. Canossa¹, Victor H. Granella¹, Zeni C. B. Klem², Adriane Celli³

Instituição vinculada: Departamento de Pediatria - Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba-PR.

Resumo

Objetivo: descrever um caso de falência hepática aguda pediátrica de causa indeterminada associada à encefalopatia hepática indicada por sutis alterações comportamentais.

Descrição: paciente masculino, dois anos, com icterícia, febre, dor abdominal, colúria, hepatomegalia e sutis alterações comportamentais sugestivas de encefalopatia hepática; aumento de transaminases e tempo de protrombina, razão normalizada internacional ≥ 2 , indicam falência hepática aguda. Seis meses após a alta, estava assintomático e com testes de função hepática normais.

Comentários: a falência hepática aguda é um quadro grave, com índice de mortalidade em torno de 50%. É importante fazer a investigação etiológica, pois algumas etiologias podem ter uma terapia específica. Porém, o diagnóstico de causa indeterminada ocorre em cerca de 50% dos casos. Alterações comportamentais sutis podem indicar encefalopatia hepática em estágios iniciais, como no caso, e pode ser de difícil diagnóstico. Diagnóstico precoce, com avaliação de tempo de protrombina/razão normalizada internacional, e monitorização do paciente com indicação de transplante hepático quando a evolução for desfavorável são importantes. Nesse caso, houve uma melhora espontânea, apesar da presença de indicadores de prognóstico ruim, sugerindo que não há um indicador prognóstico ideal.

Palavras-chave: falência hepática aguda pediátrica; hepatite fulminante; encefalopatia hepática.

Abstract

Aim: to describe a case of acute hepatic failure of undetermined cause associated with hepatic encephalopathy indicated by subtle behavioral changes.

Description: male, two years, presence of jaundice, fever, abdominal pain, choloria, hepatomegaly and with subtle behavioral changes, suggesting hepatic encephalopathy; increased transaminases and prothrombin time, international normalized ratio ≥ 2 , indicating acute hepatic failure. Six months after discharge, he was asymptomatic and had normal liver function tests.

Comments: fulminant hepatic failure is a serious condition, with a mortality index around 50%. It is important to do an etiological investigation, as some etiologies may have a specific therapy. However, the diagnosis of undetermined cause occurs in approximately 50% of the cases. Subtle behavioral changes may indicate hepatic encephalopathy in early stages, as in this case, and it can be difficult to diagnose. Early diagnosis, with prothrombin time and international normalized ratio evaluation, and monitoring patient with liver transplant indication when the evolution is unfavorable are important. In this case, there was a spontaneous improvement, despite the presence of poor prognostic indicators, suggesting that there is no ideal prognostic indicator.

Key words: pediatric acute hepatic failure; acute hepatic failure; hepatic encephalopathy.

1. Discentes de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. Thalita (<http://lattes.cnpq.br/8659287871764965>); Thayane (<http://lattes.cnpq.br/0059644867603392>); Tulio (<http://lattes.cnpq.br/7768215870599189>); Vanessa (<http://lattes.cnpq.br/9039653368151096>); Victor (<http://lattes.cnpq.br/3849482675861681>). 2. Médica intensivista pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba-PR. (<http://lattes.cnpq.br/4774839549581697>). 3. Professora associada do departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR. (<http://lattes.cnpq.br/0665798609547965>).

VSC: Rua General Carneiro, 181 - 14º andar Alto da Glória 80060-900 Curitiba-PR

Telefones: (41) 33607994 (41) 98757-0404 e-mail: vanessacanossa@gmail.com

Introdução

A falência hepática aguda (FHA) é uma lesão aguda e grave em pacientes sem doença hepática prévia. A FHA na população pediátrica difere significativamente da observada em adultos em relação às etiologias e ao quadro clínico¹. Em adultos, a FHA é caracterizada por disfunção hepática severa com desenvolvimento de encefalopatia hepática (EH) dentro de oito semanas após o início dos sinais e sintomas da doença^{1,4}. O reconhecimento da EH em crianças, entretanto, pode ser difícil e pode não ser clinicamente aparente nos estágios iniciais^{5,6}. Na encefalopatia hepática no estágio I ocorrem alterações comportamentais, como irritabilidade ou leve perturbações do ciclo sono-vigília. Em estágios mais avançados observa-se sonolência excessiva, confusão, convulsões e coma. Os sintomas de hepatite são inicialmente inespecíficos, como náusea, vômito e fadiga, e podem persistir ou oscilar por dias ou semanas até a criança ser levada ao atendimento médico. A icterícia e o mal estar agudo são as apresentações mais comuns; porém, a icterícia, a colúria e acolia, que lembram o diagnóstico de doença hepática aguda, podem estar ausentes^{3,5}.

Para se fazer o diagnóstico de FHA na população infantil, alguns critérios são necessários: instalação de encefalopatia hepática dentro de oito semanas após o início do quadro clínico em paciente sem evidências de doença hepática crônica prévia; evidência bioquímica de lesão hepática aguda, avaliada por níveis elevados de transaminases e/ou bilirrubinas; presença de coagulopatia não corrigível por vitamina K (tempo de protrombina [TP] ≥ 15 ou razão normalizada internacional [RNI] $\geq 1,5$). A presença de encefalopatia não é necessária se a coagulopatia for severa (TP ≥ 20 ou RNI $\geq 2,0$)⁷.

A coagulopatia, além de sua importância no diagnóstico, atua como um marcador prognóstico. A relação TP/RNI indica uma inadequação de síntese hepática, devido à perda de células hepáticas na FHA⁸.

A partir do estabelecimento do diagnóstico, deve-se investigar a causa, uma vez que algumas têm tratamento específico e outras fornecem informações importantes com relação ao prognóstico e a necessidade de transplante hepático⁹.

A etiologia da FHA em crianças pode ser infecciosa, autoimune, metabólica, tóxico-medicamentosa, vascular ou neoplásica. Porém, em mais de 50% dos casos não é possível encontrar uma causa, sendo a FHA caracterizada como indeterminada⁹.

Para propiciar à criança o melhor prognóstico possível, é importante que após o diagnóstico de FHA, o paciente seja avaliado uma equipe multidisciplinar, incluindo hepatologista, neurologista, neurocirurgião, nefrologista, intensivista, cirurgião de transplante hepático, especialista em doenças metabólicas, assistente social, nutricionista e psicólogo. A abordagem terapêutica envolve investigação extensa da etiologia e o tratamento específico quando possível, além de monitorização, identificação e tratamento precoce das complicações¹⁰. As principais complicações relacionadas à mortalidade nestes pacientes são: encefalopatia hepática, hemorragias, infecções e síndrome hepatorenal⁴.

Descrição do caso

Paciente masculino, dois anos e dois meses. Três semanas antes do atendimento, apresentou icterícia, vômito pós-prandial, diarreia, febre, dor abdominal e colúria,

sem acolia. Sem história de uso de medicamentos. Demais sem particularidades. Ao exame físico, peso e estatura no escore Z 0. Dados vitais normais. Corado, hidratado, orientado e ativo, com icterícia de pele e escleras 4+/4. Tórax sem particularidades. Abdome plano, flácido, ruídos hidroaéreos presentes e normais, indolor a palpação e com hepatomegalia (fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito e do apêndice xifóide) de consistência normal. Traube livre. Apesar de não haver sinais óbvios de encefalopatia hepática, estava extremamente colaborativo, o que não era o estado basal, segundo a mãe, que o descrevia como "hiperativo".

Exames laboratoriais no internamento constataram aumento de aspartato aminotransferase (AST: 1287 U/L), alanina aminotransferase (ALT: 491 U/L), bilirrubina total (20,8 mg/dL), bilirrubina direta (18,2 mg/dL), além do RNI (2,25), fosfatase alcalina (322 U/L), gama GT (99 U/L) e do TP. Albumina (2,9 g/dL) e fator V (1%) reduzidos. Os exames sorológicos excluíram hepatites A, E e C, leptospirose, dengue, citomegalovírus, Epstein-Barr vírus (EBV), toxoplasmose, HIV e febre amarela. Os exames laboratoriais excluíram hepatite autoimune (FAN, anti-LKM, anti-músculo liso negativos e IgG normal). Ecografia abdominal demonstrou fígado com aumento de volume. Succinil acetona na urina estava normal.

Diante de uma extensa investigação e exclusão de determinadas etiologias, o diagnóstico foi de uma falência hepática aguda de causa indeterminada. A FHA ficou caracterizada pela presença de coagulopatia (RNI $> 2,0$), independente de já haver sinais de EH em estágio I, e do paciente aparentemente encontrar-se em bom estado geral.

O paciente foi internado para monitorização e observação de sinais de piora da encefalopatia. Devido à diminuição do fator V (critério de Clichy presente), além da idade < 10 anos, bilirrubina $> 17,5$ mg/dl, etiologia indeterminada (três critérios presentes do King's College), foi iniciada a avaliação para transplante hepático. Felizmente, após três dias, o paciente voltou ao seu estado "hiperativo", além de começar a apresentar melhora nos parâmetros da bioquímica hepática, recebendo alta hospitalar após oito dias de internamento. Seis meses após a alta, ocorreu a normalização da bioquímica hepática.

Discussão

A FHA ou hepatite fulminante tem prognóstico sombrio, com índice de mortalidade em torno de 50% e relatos mostram que chega até a 80%. É a condição de maior gravidade entre as doenças que atingem o sistema hepático^{4,11}.

O critério diagnóstico utilizado atualmente para crianças foi desenvolvido pelo Pediatric Acute Liver Failure Study Group, o qual inclui: alteração bioquímica hepática aguda (aumento das transaminases e bilirrubinas) associada à coagulopatia de origem hepática (RNI $\geq 1,5$), sem resposta à administração parenteral de vitamina K em paciente com EH (com surgimento há menos de oito semanas desde o início do quadro clínico) e sem sinais de doença hepática crônica prévia. Em pacientes com RNI ≥ 2 sem resposta à administração parenteral de vitamina K, o diagnóstico de FHA dá-se independente da presença de EH. No caso, o paciente apresentou RNI > 2 e sinais de EH, o que contribuiu, mas não foi necessário para o diagnóstico de FHA^{12,13}. A EH é considerada uma síndrome neuropsiquiátrica relacionada com disfunção hepática. É

de difícil reconhecimento na criança e pode não ser evidente antes de atingir estágios mais avançados de progressão da falência hepática¹². Um estudo mostrou que a mortalidade é menor e o transplante hepático é menos frequente em pacientes sem EH do que em pacientes com EH evidente clinicamente¹⁴. Algumas características, como alterações na cognição, comportamento, exame neurológico e no eletroencefalograma (EEG) são avaliadas para classificar o estágio de EH. O hálito hepático, associado à EH, raramente está presente. A classificação em um estágio tem importância clínica e prognóstica, devendo ser avaliada em cada componente e várias vezes ao dia pelo risco de rápida progressão^{12,15}. O paciente foi diagnosticado com EH por ter, previamente à evolução da doença, um comportamento hiperativo e por estar extremamente colaborativo durante o internamento, o que não era seu basal. Isso demonstrou uma alteração comportamental na vigência de uma falência hepática, podendo ser classificado como estágio I (alteração comportamental).

Em lactentes, doenças metabólicas são a causa mais comum de FHA. Em crianças maiores, as causas mais comumente identificáveis são vírus, especialmente hepatite A; hepatotoxicidade induzida por drogas e hepatite autoimune; porém, em uma grande proporção de crianças a causa é indeterminada^{13,16,17}.

O diagnóstico etiológico da FHA é importante (tabela 1), pois se identificada, terapias específicas podem ser aplicadas^{11,15}. Entretanto, em mais de 50% dos casos a causa é indeterminada⁹, como neste caso. A investigação laboratorial pode ser um desafio diante das várias etiologias possíveis e da rápida progressão do quadro. Recomenda-se uma abordagem das causas mais frequentes de acordo com a faixa etária, priorizando a busca por causas tratáveis e que contraindiquem transplante hepático¹¹, como as causas neoplásicas. O manejo clínico da falência hepática aguda envolve medidas de suporte geral, que visam amenizar os danos sistêmicos do paciente e suas complicações derivadas da disfunção hepática, além de terapêutica específica quando possível¹³. O suporte geral envolve controle de distúrbios metabólicos, hemorragia, falência cardiopulmonar, falência renal, proteção cerebral e medidas de suporte hepático¹¹. No entanto, a única terapia efetiva na FHA é o transplante hepático. A transferência para um centro de transplante é apropriada para qualquer paciente com coagulopatia grave durante uma doença hepática aguda, independentemente da EH estar presente, já que quando ela se apresenta, a evolução pode ser muito rápida. Embora uma série de escores prognósticos tenham sido desenvolvidos para prever a sobrevida do paciente sem transplante, nenhum é considerado ideal atualmente¹⁸. Pacientes com FHA de etiologia indeterminada possuem taxas maiores de mor-

talidade e de transplante hepático do que as etiologias conhecidas¹⁹. Entretanto, no caso reportado, mesmo sem terapia específica, dado o diagnóstico de causa indeterminada, e com fatores de prognóstico ruim, houve melhora espontânea do quadro, o que reflete a pouca aplicabilidade dos fatores prognósticos existentes.

Os critérios para indicação de transplante hepático na FHA segundo a portaria número 2.600 de 2009 do Ministério da Saúde no Brasil²⁰, incluem o do King's College e o escore de Clichy. Segundo o critério do King's College, quando a FHA for induzida pelo uso de acetaminofeno, utiliza-se o pH menor do que 7,3, qualquer que seja o grau de encefalopatia. Nas outras causas de FHA, a indicação de transplante pode ser apenas o alargamento do TP com RNI > 6,5, independente da encefalopatia ou então a associação de pelo menos três dos seguintes critérios: idade < 10, hepatite não-A e E, reação idiossincrásica a medicamentos, duração da icterícia maior que sete dias antes da encefalopatia, TP alargado com RNI > 3,5 ou bilirrubinas totais acima de 17,5 mg/dL. Nos critérios de Clichy utiliza-se o fator V abaixo de 20% em crianças, ou a encefalopatia, independente do grau. No entanto, consensos atuais concluem que os critérios do King's College não são úteis na FHA pediátrica^{21,22}. Um outro índice, o da Liver Injury Unit (LIU) foi desenvolvido especificamente para a FHA pediátrica e é um pouco mais útil^{12,22}. Inclui bilirrubina total, TP ou RNI e amônia^{12,18}. A sensibilidade e especificidade deste método é de 74 e 80%, respectivamente. Embora isso represente uma melhoria em comparação aos outros sistemas de pontuação mencionados acima, o LIU não é suficiente para tomar decisões críticas sobre o transplante de fígado^{22,24}. Com isso, pode-se perceber o quanto é difícil julgar o momento adequado para a indicação do transplante hepático na FHA. A decisão envolve realizar o transplante em alguém que possa vir a sobreviver sem o transplante; não realizar o transplante em alguém que finalmente sucumbe, ou realizar o transplante tardiamente e perder tanto o paciente como o órgão doado. O desenvolvimento de um escore prognóstico de alta sensibilidade e especificidade será de grande valia para o manejo destes pacientes. Na FHA, a necessidade de transplante hepático deve ser considerada, principalmente em pacientes com baixo potencial de regeneração hepática espontânea ou sem disponibilidade de tratamento específico que reverta o quadro, antes que ocorram danos neurológicos irreversíveis¹³. O caso abordado foi de um paciente com falência hepática aguda de causa indeterminada, e retrata como o diagnóstico de encefalopatia hepática pode ser difícil, diante de sutis alterações comportamentais em estágios iniciais. Além disso, apesar da presença de fatores de mau prognóstico, houve melhora espontânea do quadro, o que indica não haver indicadores prognósticos ideais.

Tabela 1. Fatores etiológicos na falência hepática aguda.

Infeciosa	Hepatite A, B, C, E, EBV*, CMV†, herpes, parvovírus, dengue, febre amarela, enterovírus, adenovírus
Metabólica	Doença de Wilson, galactosemia, tirosinemia, hemocromatose, Síndrome de Reye, defeitos de beta oxidação dos ácidos graxos, mitocondriopatias
Tóxico-medicamentosa	Acetaminofeno, anticonvulsivantes, tuberculostáticos, quimioterápicos, antifúngicos, idiossincrásica
Autoimune	Hepatite autoimune
Vascular	Síndrome venooclusiva e Budd-Chiari, isquemia
Neoplásica	Leucemia, síndrome hemofagocítica

EBV*: vírus Epstein-Barr

CMV†: citomegalovírus

Referências Bibliográficas

1. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965-967.
2. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 862-1872.
3. Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. *Adv Intern Med* 2001; 46(4): 155-176.
4. Strauss E. Falência hepática aguda. In: Sociedade brasileira de hepatologia. Programa de educação médica continuada. http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_27_FINAL.pdf. Acesso: 20/08/2017.
5. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148:652.
6. Rivera-Penera T, Moreno J, Skaff C. Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 128-134.
7. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005. 40(5): 575-81.
8. Shanmugam N, Kelgeri C, Dhawan A. Acute Liver Failure in Children. In: Guandalini S, Dhawan A, Branski D. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* pp 831-841. Springer, Cham. 2016.
9. Squires RH. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008.
10. Squires, RH. Acute liver failure in children: management. Uptodate, 2017.
11. Alberto LD, Queiroz TC, Tavares ED, Ferreira AR. Falência hepática aguda em crianças e adolescentes. *Rev Med Minas Gerais* 2015; 25(6):S44-S51.
12. Squires RH. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008.
13. Devictor D, Tissieres P, Afanneti M, Debray D. Acute liver failure in children. *Clin Res Hepat Gastroenterol.* 2011.
14. Ng VL, Li, R, Loomes MK, Leonis MA, Rudnick DA, Belle SH, Squires RH. Outcomes of children with and without hepatic Encephalopathy from the Pediatric Acute Liver Failure (PALF) Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3): 357-364.
15. Dara N, Sayari A, Imanzadeh F. Hepatic Encephalopathy: Early Diagnosis in Pediatric Patients With Cirrhosis. *Iran J Child Neurol.* 2014; 8(1):1-11.
16. Devictor D, Tissieres P, Afanneti M, Debray D.. Acute liver failure in children. *Clin Res in Hepat Gastroenterol.* 2011.
17. Bitar R, Thwaites R, Davison S, Rajwal S, McClean P. Liver failure in early infancy: aetiology, presentation and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 6(1):70-75.
18. Lee WM, Squires RH, Nyberg LS, Doo E, Hoofnagle JH. *Hepatology.* 2008 Apr; 47(4): 1401-1415.
19. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. *Hepatology,* 2017; 65:1026-1037.
20. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 2.600 de 21 out de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. *Diário Oficial da União.*
21. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Trans-plantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60:362.
22. Liu E, MacKenzie T, Dobyns EL, Parikh CR, Karrer FM, Narkewicz MR et al. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. *J Hepatol.* 2006; 44:134.
23. Lu BR, Zhang S, Gralla J, Liu E, Dobyns EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. Validation of a scoring system to predict survival in 455 patients with pediatric acute liver failure. *Hepatology* 2009; 50(4 Suppl):424A.
24. Li R, Belle SH, Horslen S, Chen LW, Zhang S, Squires RH. Clinical Course among Cases of Acute Liver Failure of Indeterminate Diagnosis. *J Pediatr* 2016; 171:163.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA

Acesse no site da Sociedade Paranaense de Pediatria, em Publicações:

www.pediatriapr.com.br

ECZEMA HERPÉTICO SEGUIDO DE ECZEMA COXSACKIUM NA DERMATITE ATÓPICA - RELATO DE CASO

ECZEMA HERPETICUM AND COXSACKIUM IN ATOPIC DERMATITIS: A CASE REPORT

Melina P. A. Meskau¹, Mirian S. Kim¹, Nathalia I. Crosewski³, Mariana Canato², Vânia O. Carvalho³

Instituição vinculada: UFPR - Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR.

Resumo

Objetivo: descrever a ocorrência sucessiva de eczema herpético e coxsackium em uma paciente com dermatite atópica grave, evidenciando a importância do diagnóstico diferencial das complicações infecciosas nessa dermatose.

Descrição: paciente feminina de 8 anos com dermatite atópica grave diagnosticada aos 12 meses de idade. Apresentou vesículas agrupadas localizadas nas áreas de eczema, com PCR positivo para herpes vírus tipo 1, caracterizando eczema herpético. Após um mês, apresentou piora eczema novamente associado a pápulas e vesículas eritematosas, que evoluíram com exulceração e formação de crostas hemáticas. Acreditou-se ser um novo episódio de eczema herpético até o surgimento de vesículas na mucosa oral, região perioral e palmo-palmar, sendo feito diagnóstico clínico de Eczema *Coxsackium*.

Comentários: descrito recentemente, o eczema coxsackium é um diagnóstico diferencial a ser considerado na presença de vesículas na pele do paciente com dermatite atópica. A diferenciação com o eczema herpético é realizada pela localização das lesões na região palmo-plantar e mucosa oral e pode ser complementado pelo PCR para herpes que será positivo no eczema herpético.

Palavras-chave: dermatite atópica; complicações; herpes simples; infecções por *Coxsackievirus*.

Abstract

Aim: to describe the consecutive occurrence of eczema herpeticum and coxsackium eczema in a patient with severe atopic dermatitis, demonstrating the relevance of the differential diagnosis among atopic dermatitis' infectious complications.

Description: 8-year-old female with severe atopic dermatitis diagnosed at 12 months of age. She presented grouped vesicles located in the areas of eczema, with positive PCR testing for herpes virus type 1, characterizing a case of eczema herpeticum. One-month later, she presented a new case of eczema, also associated with erythematous papules and vesicles and evolved with exulceration and the formation of hematic crusts. It was believed to be a new episode of herpetic eczema until vesicles appeared in her oral mucosa, perioral region and in the hands and feet as well, so the clinical diagnosis of Eczema *Coxsackium* was made.

Comments: eczema *Coxsackium* has been recently described as a differential diagnosis of increasing relevance in patients with severe atopic dermatitis. Its distinction with herpetic eczema can be made by different clinical manifestations, such as presentation in the hands and feet and oral mucosa and complemented with HSV PCR.

Key words: atopic dermatitis; complications; herpes simplex; coxsackie virus infections.

1. Acadêmico (a) de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR.

2. Especializanda em Dermatologia Pediátrica no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

3. Professora Doutora, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR

VOC: Rua Richard Strauss, 62 Vista Alegre 80820-110 Curitiba-PR

e-mail: rcarvalho50@hotmail.com

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por prurido intenso e eczema recidivante com localização que varia de acordo com a idade do paciente^{1,2}. Afeta até 20% das crianças e 2 a 3% dos adultos, e é associada a história pessoal ou familiar de DA, rinite alérgica e asma, além de níveis elevados de imunoglobulina sérica (IgE). Os primeiros sintomas ocorrem antes dos 5 anos de idade em 90% dos pacientes². As lesões dermatológicas variam de pápulas, placas eritematosas com exsudato e descamação até liquenificação¹. Aos 6 meses, a DA caracteriza-se por pápulas e placas eritemato-exsudativas no couro cabeludo, face, tronco e superfícies extensoras. Dos 6 meses aos 12 anos de idade apresenta-se com placas liquenificadas, principalmente nas áreas de flexuras, como fossa antecubital e poplíteia, punho e pescoço. Após os 12 anos estão presentes pápulas e placas eritematosas e placas liquenificadas nas áreas de flexão, mãos e tronco^{1,2}.

O diagnóstico da DA é clínico, baseado na história familiar e no exame físico, por meio dos critérios maiores e menores de Hanifin e Rajka². A gravidade da doença pode ser mensurada através de escalas como o SCORAD, em que valores abaixo de 25 representam DA leve e acima de 50, DA grave³.

A principal complicação da doença é infecção secundária de origem bacteriana, porém uma parcela menor dos pacientes apresenta infecção viral. O eczema herpético, é a infecção de etiologia viral mais frequente nos pacientes com DA e é causado pelo Herpes Vírus Tipo 1 e 2, que ocasiona vesículas que se disseminam pelas áreas de eczema, podendo ser acompanhadas de febre, mal-estar e linfadenopatia³. Embora menos prevalente, o eczema *coxsackium* é um dos diagnósticos diferenciais de lesões vesiculares na DA. O Coxsackie vírus é o agente causal da doença mão pé boca, denominada assim por apresentar vesículas ou pápulas nessas regiões. Contudo, pacientes com DA podem também apresentar lesões disseminadas nas áreas de eczema, com aspecto clínico semelhante ao eczema herpético^{4,5}. Dessa forma, é fundamental o reconhecimento clínico das duas infecções para diagnóstico diferencial e tratamento correto. Descreve-se um caso de infecções virais por Herpes simples e Coxsackie vírus de forma sucessiva em um paciente com DA.

Relato de Caso

Paciente feminina de 8 anos com história de xerose, lesões pruriginosas eritemato descamativas de caráter recidivante desde os 3 meses de vida. Foi diagnosticada com DA aos 12 meses.

Aos 6 anos de idade as lesões tornaram-se disseminadas, apresentando escore de gravidade SCORAD maior que 50 (grave), e com difícil controle da doença com tratamento tópico. Há 6 meses havia iniciado tratamento oral com Ciclosporina, mantendo emolientes e demais medidas para controle da dermatite atópica.

Há 3 dias apresentou vesículas agrupadas localizadas nas áreas de eczema associadas à piora do prurido e ao aumento do número de placas eritemato descamativas. O diagnóstico clínico de eczema herpético foi confirmado por PCR positivo para herpes vírus tipo 1 e houve melhora das lesões com o uso de aciclovir oral por 10 dias.

Após 30 dias do diagnóstico de eczema herpético, iniciou com piora das lesões de eczema associadas a pápulas e vesículas eritematosas no membro inferior, que evolu-

íram com exulceração e crostas hemáticas. Pela hipótese diagnóstica de eczema herpético, foi indicado aciclovir via oral novamente. Porém, após 7 dias as vesículas também surgiram na mucosa oral, região perioral (figura 1) e palmo-palmar (figura 2) e em menor número, no tronco. As lesões apareciam em grupos e continuaram surgindo durante três semanas, com regressão gradual e sem sintomas sistêmicos concomitantes. Pelo acometimento de região palmo-plantar e perioral, bem como por não haver resposta ao uso do aciclovir, o diagnóstico clínico foi de eczema *coxsackium*.

Discussão

Com o aumento da incidência de atopia nas últimas décadas, o conhecimento das complicações da DA é relevante⁶. As crianças com DA apresentam maior risco de infecções, sobretudo por bactérias, porém a etiologia viral também ocorre. Isso decorre do defeito na imunidade inata com menor produção de catelecidinas e beta defensinas, os atópicos têm ainda xerose e hiperqueratose que são fatores facilitadores para aderência de patógenos. A paciente descrita tinha DA grave e apresentou duas infecções na sequência: primeiramente o eczema herpético e, depois o eczema *Coxsackium*. Ambas são complicações virais que ocorrem na DA.

Os possíveis diagnósticos diferenciais que devem ser lembrados para este caso são: infecção por *Staphylococcus aureus*, eczema herpético causado por herpes simples vírus (HSV) e eczema *Coxsackium*.

A colonização por *S. aureus* é mais frequente em atópicos do que na população em geral⁷. Deve-se suspeitar na presença de crostas melicéricas ou secreção purulenta; e mesmo na ausência de infecção evidente, a colonização bacteriana exacerba os sintomas de DA⁶.

Eczema herpético ou erupção variceliforme de Kaposi, é outra complicação descrita na DA. Ocorre disseminação aguda do HSV nas áreas com eczema ativo e a manifestação clássica é uma erupção vesicular acompanhada por febre, mal-estar e linfonodomegalia generalizada. O diagnóstico é confirmado por PCR, microscopia eletrônica ou testes de imunofluorescência. Apesar de rápido, o Teste de Tzanck é pouco específico. A terapia é realizada com aciclovir endovenoso ou oral, conforme a extensão das lesões e sintomas gerais do paciente^{3,7}.

Os relatos de eczema *coxsackium* na DA tem aumentado nos últimos anos, como descrito no Reino Unido, Ásia Oriental, Finlândia e Estados Unidos. Alguns desses casos se assemelhavam ao eczema herpético, porém a extensão era maior e as lesões eram individuais e discretas, em vez de agrupadas e circunscritas^{5,6}.

O vírus *Coxsackie* (da família Picornaviridae e gênero Enterovirus) é o agente causal da doença de pé, mão e boca. Já o eczema *coxsackium* manifesta-se com erupção papular ou vesicular generalizada, que pode estar associada a febre^{7,9}.

A infecção pelo *Coxsackie* deve ser considerada como diagnóstico diferencial em uma exacerbação aguda da DA, particularmente na presença de vesículas. As complicações são raras, mas pode ocorrer pneumonia, meningite ou encefalite^{2,4}.

A doença causada pelo *Coxsackie* vírus regride em alguns dias e o tratamento é sintomático com antitérmicos e anti-inflamatórios, o tratamento para DA deve ser intensificado com a manutenção da medicação tópica e sistêmica^{8,9}.

O presente caso ilustrou a ocorrência sucessiva de eczema herpético e *coxsackium* em uma criança com DA grave, evidenciando a importância do diagnóstico diferencial entre as complicações infecciosas dessa doença. A diferenciação entre o eczema *coxsackium* e o

herpético pode ser feita pelas manifestações clínicas, uma vez que a infecção causada pelo *coxsackie* vírus, cursa com lesões vesiculares que, além de acometerem as áreas de eczema, também ocorrem na região palmo-plantar e mucosa oral.



Figura 1. Vesículas na mucosa oral e região perioral com evolução para exulceração e crostas hemáticas.



Figura 2. Vesículas e descamação em colarete na região palmar.

Referências Bibliográficas

1. Barret M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017;37:11-34.
2. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157-82.
3. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV*. 2016;30:729-747
4. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51(3):329-337.
5. Lynch MD, Sears A, Cookson H, Lew T, Laftah Z, Orrin L et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015;40:525-528.
6. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica -Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-56.
7. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1): 75-93.
8. Horsten HH, Fisker N, Bygum A. Eczema Coxsackium Caused by Coxsackievirus A6. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):e230-1.
9. Neri I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci G, Piccirilli G, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):429-37.

LÍQUEN ESPINULOSO

LICHEN SPINULOSUS

Lorena P. Soares¹, Danival F. C. Júnior¹, Caio T.V. Frazão¹, Ana Carolina C. Ferreira²

Instituição vinculada: Serviço de Dermatologia - Centro Universitário UNIRG, Gurupi-TO.

Resumo

Objetivo: expandir o rol literário sobre o Líquen Espinuloso, uma doença dermatológica rara, de aparecimento na infância, de caráter benigno e muitas vezes não diagnosticada por desconhecimento clínico.

Descrição: trata-se de uma criança do sexo feminino, 12 anos, apresentando pápulas foliculares múltiplas com espículas queratóticas em relevo, de forma simétrica na superfície extensora dos braços e face, diagnosticada histologicamente como Líquen Espinuloso.

Comentários: ressalta-se que o conhecimento de tal entidade dermatológica se faz de fundamental importância a fim de evitar sucessivas investigações desnecessárias, além de tranquilizar os pais quanto à benignidade das lesões. Fazem-se necessários ainda mais estudos clínicos direcionados a terapêutica eficaz para remissão das lesões ocasionadas por tal doença.

Palavras-chave: pele; folículo piloso; crianças.

Abstract

Aim: expand the literary role of Spinulus Lichen, a rare dermatological disease, of childhood onset, of a benign nature and often undiagnosed due to lack of clinical knowledge.

Description: this is a 12-year-old female, presenting multiple follicular papules with prominent keratotic spikes, symmetrically on the extensor surface of the arms and face histologically, diagnosed as Spinulus Lichen.

Comments: it is emphasized that the knowledge of such a dermatological entity is of fundamental importance in order to avoid successive unnecessary investigations, besides reassuring parents about the benignity of the lesions. More clinical studies aimed at effective therapy for remission of the lesions caused by such disease are needed.

Key words: skin; keratotic plugs; children.

1. Acadêmicos do curso de medicina do Centro Universitário UNIRG, Gurupi - TO

2. Professora adjunta de dermatologia do Centro Universitário UNIRG, Gurupi - TO

LPS: Avenida Pernambuco, 1757 Centro 77410-040 Gurupi-TO

e-mail: lorena_passos02@hotmail.com

Introdução

O Líquen Espinuloso (LE) é uma desordem dermatológica rara, mais prevalente em crianças¹, de caráter benigno restrito à pele². Historicamente seu primeiro relato foi em 1906 por Adamson³ e ainda continuam escassas publicações sobre o tema, apenas sendo descrito resumidamente em alguns livros didáticos. Alguns fatores como atopia⁴, asma, infecção e hereditariedade foram propostos para sua origem, porém sua etiologia exata é desconhecida³. Clinicamente as lesões são da cor da pele e se apresentam em forma de pápulas foliculares múltiplas com espículas queratóticas que se sobressaem, aproximadamente 1 a 2 mm acima da superfície da pele. São encontradas agrupadas na superfície extensora dos braços, pescoço e abdome com padrão frequentemente simétrico⁵. Podem ser assintomáticas em alguns pacientes ou desenvolver sintomas pruriginosos³. O LE faz diagnóstico diferencial com queratose circunscrita, ictiose folicular e pitiríase rubra pilar juvenil³. O diagnóstico é clínico, porém pode ser fundamentado por exame histopatológico.

Devido à escassez de informações e necessidade de diagnóstico precoce para evitar intervenções medicamentosas desnecessárias. Seu reconhecimento é fundamental para a instituição da terapêutica correta e orientação adequada quanto a benignidade das lesões aos pais⁶.

Relato de Caso

Criança, sexo feminino, parda de 12 anos, estudante, natural e residente de Gurupi-TO, procurou junto à mãe, o serviço de Dermatologia do Centro Universitário UNIRG-TO no dia 22 de maio de 2017, com queixa de "bolinhas marronzinhas nos braços". Relatava que as lesões iniciaram há 6 anos de forma ascendente a partir do terço distal dos membros superiores, sem período de remissão. Negou dor ou prurido associado às lesões.

Ao exame dermatológico, verificou-se a presença de micropápulas perifoliculares múltiplas, isoladas e em placas, cor da pele, com bordos mal definidos, sem descamação visível, em face extensora dos antebraços e em região malar simétricas; promovendo uma sensação de aspereza à palpação. Na dermatoscopia revelou a presença de plugs ceratóticos que se sobressaíam aproximadamente 1 mm acima da superfície da pele (figuras 1 e 2).

Testes de sensibilidade térmica, dolorosa, tátil e até baciloscopia foram realizados no intuito de descartar uma possível alteração hansênica, uma vez que a região é hiperendêmica. Relata não haver histórico de hipersensibilidade (atopia ou asma) ou casos semelhantes na família. Nesse período, por suspeita de dermatite atópica, por várias vezes foi tratada com corticoterapia tópica, porém, refratária a terapêutica o que trouxe ansiedade aos pais.

Após o exame clínico e a dermatoscopia, a paciente foi submetida a biópsia pelo método "Punch" precedido de assepsia e anestesia local. A amostra foi enviada para análise histopatológica. No dia 25 de Maio de 2017, o laudo evidenciou a presença de epiderme hiperplásica às custas de focos paraceratóticos, principalmente em óstios e infundíbulos de folículos pilosos com formação de espículas cornificadas protundindo para a superfície, associado a hipogranulose e acantose (figuras 3 e 4). A derme subjacente mostrava discreto infiltrado inflamatório linfocítico, em arranjo não granulomatoso perifolicular demonstrando achados compatíveis com Líquen Espinuloso.

Com a confirmação diagnóstica foi prescrito uma formulação contendo Ácido Salicílico à 2%, Uréia 10%, Alantoína 1% e 60g de Creme emoliente; associado a filtro solar fator 50.

Discussão

A paciente em questão apresenta características clínicas como faixa etária, localização habitual e simetria da lesão, bem típicas do LE idiopático. Esta é uma dermatose rara, caracterizada por formação de micropápulas ceratóticas de caráter eminentemente benigno relacionado a crianças¹. Não há associação com cicatrizes e o fenômeno de Koebner é inexistente o que afasta o líquen plano, um dos seus diagnósticos diferenciais. Seu diagnóstico clínico é difícil por ser uma lesão bastante incomum. Um marco interessante da doença foi relatado por Friedman em 1990 onde foi encontrado 30 casos de LE após avaliar 7.435 pacientes durante um serviço humanitário nas Filipinas⁷.

Seu aparecimento já foi correlacionado ao contato com alguns metais como ouro, porém, há autores que relatam casos associados de LE idiopático com ceratoderma plantar, doença de Chron e HIV, sendo que neste último caso ela costuma ocorrer de forma disseminada^{8,9,10}. Em 2009, Kabashima, Rieko¹¹, *et al*, narraram um caso de LE em região de face e pescoço em paciente alcoólatra crônico.

Quanto à terapêutica, ainda não há um tratamento específico, mas seu aspecto macroscópico pode ser melhorado. Atualmente, preconiza-se o uso de emolientes e queratolíticos, como ácido salicílico em associação à uréia produzidos de forma magistral³. Um estudo obteve uma excelente resposta usando gel de tretinoína associado a adesivo hidroativo¹². O uso do adapaleno gel a 0,1%, um retinoide de última geração, também promoveu melhora significativa em um paciente diagnosticado com LE, em um tratamento de seis semanas, porém permanecendo com pigmentação residual das lesões¹³. Outra abordagem terapêutica foi o uso de Tacalcitol creme (um análogo de vitamina D) no tratamento de 2 crianças coreanas com ótimos resultados após 4 semanas de tratamento¹⁴.



Figura 1. Múltiplas espículas ceratóticas em face extensora do antebraço.



Figura 2. Aspecto simétrico das lesões por Líquen espinuloso.

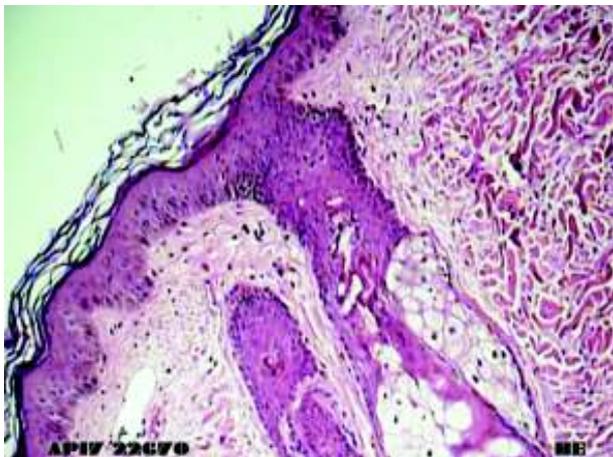


Figura 3. Presença de hiperqueratose no folículo piloso (HE,100X).

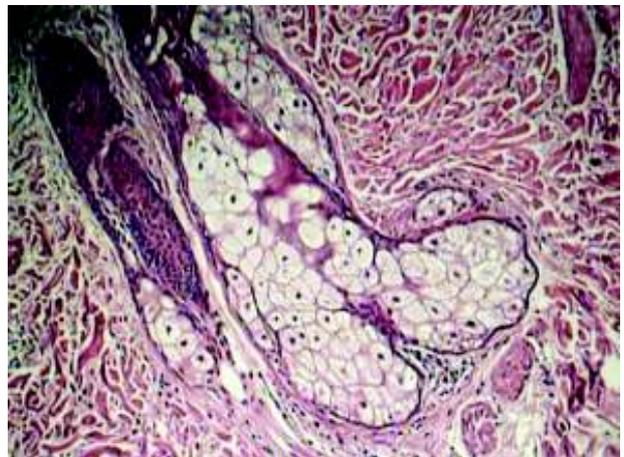


Figura 4. Presença de infiltrado inflamatório linfocitário em torno de folículo e de glândula sebácea (HE,400X).

Referências Bibliográficas

1. Morelli JG. Doenças da epiderme. In: Kliegman RM, Staton BF, Schor NF, St.Geme JW, Behrman RE, editores. Nelson, tratado de pediatria. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.p.2259.
2. Boyd AS. Lichen spinulosus: case report and overview. *Cutis*. 1989; 43:557-60.
3. McMichael A, Curtis AR, Guzman-Sachez D, Kelly AP. Folliculite e outras desordens foliculares. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil; 2015.p.578-9.
4. Paller A, Mancini A. Atopic Dermatitis: other clinical signs. In: Paller AS, Mancini AJ, editors. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2006.p.53-5.
5. Tilly J, Drolet B, Esterly N. Lichenoid eruptions in children. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 606-24.
6. Dias A, Santalha M, Magalhães C, Lobo AL, Pereira O. Líquen espinuloso. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2013;43.5:216-7.
7. Friedman SJ. Lichen spinulosus: clinicopathologic review of thirty-five cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22.2:261-4.
8. Al Hawsawi K, Almehmadi K, Alraddadi B, Aljuhani O. Lichen Spinulosus: Case Report and Review of Literatures. *Journal of Health Science*. 2015;5.3:20-2.
9. Kano Y, Orihara M, Yagita A, Shiohara T. Lichen Spinulosus in Patient with Crohn's Disease. *International journal of dermatology*.1995;34.9:670-1.
10. Goben SJ, Dicken GH. Generalized lichen spinulosus in an HIV-positive man. *J Am Acad Dermatol* 1992;25:116-8.
11. Kabashima R, Sugita K, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. (2009). Lichen spinulosus in an alcoholic patient. *Acta dermato-venereologica*. 2009;89.3:311-2.
12. Forman SB, Hudgins EM, Blaylock WK. Lichen spinulosus: excellent response to tretinoin gel and hydroactive adhesive applications. *Archives of dermatology*. 2007;143.1:115-26.
13. Uehara A, Abe M, Shimizu A, Motegi SI, Amano H, Ishikawa O. (2015). Successful treatment of lichen spinulosus with topical adapalene. *European Journal of Dermatology*. 2015; 25.5:490-1.
14. Kim S, Kang J, Seo J, Hwang S, Sung H, Lee D. Successful treatment of lichen spinulosus with topical tacalcitol cream. *Pediatric dermatology*. 2010;27.5:546-7.

RELATO DE CASO

HIPOPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO CURSANDO COM CRISES CONVULSIVAS E CALCIFICAÇÕES EM GÂNGLIOS DA BASE: RELATO DE CASO

A CASE OF PRIMARY HYPOPARATHYROIDISM PRESENTING WITH SEIZURES AND BASAL GANGLIA CALCIFICATION

Analin O Baraniuk¹, Gabriela de S P Kuzma¹, Nicole F de F Serci², Caroline P Alves², Bárbara Saab², Eduardo M Gubert³

Instituição vinculada: Hospital Infantil Pequeno Príncipe. Curitiba-PR.

Resumo

Objetivo: descrever um caso de hipoparatiroidismo primário diagnosticado durante investigação de crise convulsiva febril complexa.

Descrição do caso: lactente do sexo masculino, de 11 meses, admitido em enfermaria de um hospital pediátrico para investigação de crise convulsiva febril complexa. Os exames laboratoriais evidenciaram hipocalcemia grave, hiperfosfatemia e diminuição do paratormônio, achados compatíveis com hipoparatiroidismo primário. A tomografia de crânio evidenciava calcificações em gânglios da base. O tratamento de manutenção foi realizado com calcitriol e reposição de cálcio por via oral.

Comentários: o hipoparatiroidismo é uma patologia rara na infância, que leva à insuficiência de cálcio no organismo. As manifestações clínicas são decorrentes da hipocalcemia, e incluem espasmos musculares, tetania, câimbras, alterações dentárias, parestesias e convulsões.

Palavras-chave: hipoparatiroidismo, hipocalcemia, convulsões febris.

Abstract

Objective: to report a case of primary hypoparathyroidism diagnosed during the investigation of complex febrile seizures.

Case description: an eleven-months male infant was admitted at a pediatric hospital to investigate complex febrile seizures. The results of laboratory tests showed hypocalcemia, hyperphosphatemia and low levels of parathyroid hormone, leading to the diagnosis of primary hypoparathyroidism. Brain computed tomography scan revealed calcification in the basal ganglia. Maintenance therapy was initiated with calcitriol and oral calcium supplementation.

Comments: hypoparathyroidism is a rare disorder in children that leads to low levels of calcium in the body. Clinical findings of hypocalcemia include muscle spasms, tetania, cramps, structural dental alterations, paresthesia and seizures.

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcemia, febrile seizures.

1. Médicas residentes. 2. Médicas. 3. Professor das disciplinas de urgência e emergência e pediatria da escola de medicina da PUCPR.

Currículo Lattes: todos os autores possuem currículo Lattes.

GSPK: Rua Pedro Collere, 180, Bloco A, ap. 401 Vila Izabel 80320-320 Curitiba-PR

Telefone: (41) 99501-9220 e-mail: gabrielapuzma@gmail.com

Introdução

O hipoparatiroidismo é uma condição rara na infância. Ocorre na maioria das vezes devido à lesão pós-cirúrgica das glândulas paratireóides, mas pode estar associada a anormalidades genéticas ou desordens auto-imunes.

Sua sintomatologia inclui fraqueza, parestesias, câimbras, espasmos musculares e convulsões. O objetivo deste relato é descrever uma situação clínica que deve ser lembrada como diagnóstico diferencial na investigação da etiologia de crises convulsivas. Esta condição, se não diagnosticada precocemente e adequadamente tratada, pode resultar em sequelas neurológicas irreversíveis e causar morbidade considerável.

Relatamos o caso de um paciente de 11 meses, diagnosticado com hipoparatiroidismo primário durante investigação após ter apresentado crise convulsiva febril complexa.

Descrição do caso

Paciente do sexo masculino, de 11 meses de idade, foi admitido na internação de um hospital pediátrico para investigação de crise convulsiva febril complexa. O paciente já havia apresetado sete episódios prévios de crises convulsivas na vigência de febre, que se iniciaram aos 7 meses de idade, e estava em uso de fenobarbital 3 mg/kg/dia.

O paciente nasceu a termo, de parto vaginal, e teve Apgar 4 no primeiro minuto, 8 no quinto minuto e 10 no décimo minuto. Na história pregressa o paciente apresentou um internamento aos 7 meses por desidratação causada por vômitos e outro aos 9 meses por bronquiolite viral aguda.

Ao exame físico apresentava frente proeminente, hipertelorismo ocular, achatamento do dorso nasal e ponta nasal arredondada. Além disso, foram detectadas manchas café-com-leite em região anterior da coxa direita e em dorso de mão esquerda. O desenvolvimento neuropsicomotor era compatível com a idade.

Os exames laboratoriais realizados na admissão mostraram hipocalcemia, com cálcio sérico total de 3,9 mg/dL e cálcio ionizado de 0,5 mmol/L. O fósforo encontrava-se elevado, com valor de 10,3 mg/dL. Exames subsequentes detectaram paratormônio (PTH) diminuído (1 pg/mL), hipomagnesemia (1,40 mg/dL) e hipocalciúria (2,80 mg/dL). O líquido realizado na admissão apresentava normorraquia, e apresentou IgG positiva para citomegalovírus. Os demais exames laboratoriais estão listados na tabela 1.

Foi solicitada tomografia de crânio que revelou calcificações em gânglios da base, coleção hipodensa extra-axial frontal bilateral e dilatação discreta dos ventrículos laterais e do 3º ventrículo. Além disso, a imagem evidenciou proeminência das fissuras de Sylvius, bem como dos sulcos entre giros corticais nas convexidades (figura 1). O eletrocardiograma encontrava-se sem alterações.

Após normalização da magnesemia, repetiu-se a dosagem de PTH, confirmando o diagnóstico (nível sérico <1pg/mL).

Foi estabelecido o diagnóstico de hipoparatiroidismo primário. O tratamento inicial foi realizado através de reposição de cálcio por via endovenosa, e reposição de magnésio por via oral. Em seguida, foi iniciado trata-

mento de manutenção com calcitriol e suplementação oral de cálcio. O paciente aguarda investigação genética.

Discussão

O hipoparatiroidismo é uma desordem rara na infância, causada pela secreção insuficiente de PTH, cuja função primordial é o controle da calcemia. Ele atua diretamente sobre os ossos, estimulando a reabsorção óssea e promovendo a liberação de cálcio na circulação, e, indiretamente, via ativação da vitamina D, levando ao aumento da absorção de cálcio no intestino. Além disso, age ainda sobre os rins, aumentando a reabsorção de cálcio no túbulo distal e diminuindo a reabsorção de fósforo no túbulo proximal^{1,2}.

Quanto à etiologia, o hipoparatiroidismo pode ser classificado como primário ou secundário. O hipoparatiroidismo primário engloba as alterações intrínsecas da glândula paratireóide, em especial as alterações genéticas e cromossômicas, como a mutação no gene GATA 3, síndrome de DiGeorge, deleção cromossômica do 22q.11 e doenças como a beta talassemia major. O hipoparatiroidismo secundário, ou adquirido, é o mais frequente, sendo causado principalmente por trauma cirúrgico após a realização de tireoidectomia, que pode levar ao prejuízo ou destruição da função da glândula paratireóide^{2,3,5}.

Outras causas incluem doenças auto-imunes, infiltrativas, lesões por irradiação, drogas e distúrbios do magnésio, que também podem cursar com insuficiência do hormônio⁴. O pseudo-hipoparatiroidismo, condição ainda mais rara, engloba as síndromes de resistência ao PTH, nas quais não há resposta dos órgãos-alvo à ação biológica do hormônio⁵.

As manifestações clínicas são decorrentes da hipocalcemia, e incluem espasmos musculares, tetania, câimbras, alterações dentárias, parestesias e convulsões. As crises convulsivas, que foram os primeiros sinais da doença no caso relatado, ocorrem pelo aumento da irritabilidade neuronal central e periférica, resultante da baixa concentração de cálcio no organismo. No exame físico, ocasionalmente podem ser observados os sinais de Chvostek e Trousseau, que refletem o aumento da excitabilidade neuromuscular. Os quadros mais graves podem cursar com laringoespasma, broncoespasma, alteração do nível de consciência, e requerem internamento hospitalar com urgência^{1,6}.

A hiperfosfatemia é uma complicação inerente da própria doença, e leva à deposição de fosfato de cálcio em tecidos moles, como no interior dos vasos sanguíneos, e formação de calcificações em gânglios da base no sistema nervoso central, um dos achados observados na tomografia de crânio do paciente em questão⁷. Consequentemente, o hipoparatiroidismo não adequadamente tratado pode evoluir com complicações neurológicas, que incluem manifestações como parkinsonismo, distonias, convulsões, síndrome cerebelar, manifestações psiquiátricas e deterioração mental, salientando a importância do diagnóstico e tratamento precoces^{8,9}. Outras possíveis complicações incluem o desenvolvimento de catarata subcapsular, papiledema e alterações eletrocardiográficas, que podem predispor a arritmias e insuficiência cardíaca^{1,4}.

A investigação inicial deve ser feita com a dosagem de cálcio iônico ou total. Após a confirmação da hipocalcemia, deve ser solicitada a dosagem sérica de PTH, fósforo, magnésio e calciúria de 24 horas⁵.

O exame laboratorial típico do paciente com hipoparatiroidismo revela a dosagem de PTH baixo ou indetectável, hipocalcemia e fósforo aumentado, como foram encontrados no caso descrito. O diagnóstico laboratorial é relativamente fácil de ser realizado, mas em casos de hipoparatiroidismo por causas não cirúrgicas, a determinação da etiologia do quadro é um desafio⁵.

A hipocalcemia aguda é uma emergência médica, e por isso o tratamento imediato é essencial⁴. O manejo baseia-se na infusão endovenosa de cálcio, até o desaparecimento dos sintomas. Deve-se, então, ser iniciado o tratamento de manutenção, por meio da forma ativa da vitamina D (calcitriol) e cálcio via oral¹.

Após a instituição do tratamento, a complicação que deve ser considerada é a nefrocalcinose. Esta condição é resultante da deposição assintomática de cálcio no interior do parênquima renal, e pode evoluir para insuficiência renal. Estudo retrospectivo, envolvendo 29 pacientes com diagnóstico de hipoparatiroidismo, detectou nefrocalcinose em 38% destes indivíduos após pelo menos 1 ano de seguimento⁷.

Assim, deve-se manter as concentrações de cálcio no limite inferior da normalidade, para se obter o equilíbrio entre uma dose que evite a hipocalcemia, mas que, ao mesmo tempo, não seja excessivamente elevada, para evitar a nefrocalcinose. Como o hipoparatiroidismo é uma doença crônica que exige tratamento a longo prazo, deve-se atentar para o fato de que as alterações da função renal na infância, decorrentes de uma terapia inadequada, podem levar à significativa morbidade na vida adulta⁷.

Diuréticos tiazídicos, associados a uma dieta pobre em sal, podem ser usados como tratamento adjuvante no hipoparatiroidismo. O medicamento visa aumentar a reabsorção tubular de cálcio, e deve, idealmente, ser administrado durante duas vezes ao dia, devido à sua meia-

vida curta. Porém, esta medida não é amplamente consensual entre todos os especialistas⁴.

Com o manejo correto, os níveis de cálcio podem ser mantidos mediante terapia convencional. Entretanto, em alguns indivíduos, há dificuldade no controle da doença, mesmo com o uso de altas doses de cálcio e vitamina D. Até recentemente, o hipoparatiroidismo era a única deficiência endócrina sem a reposição hormonal como terapia aprovada. Todavia, em janeiro de 2015, o *Food and Drug Administration* aprovou o uso de PTH no tratamento do hipoparatiroidismo nos Estados Unidos⁴.

Em uma série de estudos, Winer *et al.* mostraram que a administração de PTH 1-34 foi eficaz, principalmente em crianças com hipoparatiroidismo congênito e que necessitam de tratamento durante a vida toda. O uso do hormônio, por meio de um sistema de bomba, melhorou a homeostase do cálcio, diminuiu as crises agudas de hipocalcemia e incidência de insuficiência renal crônica¹⁰. Além disso, crianças que receberam PTH 1-34 durante três anos de estudo mantiveram a função renal estável, o crescimento linear normal e a competência óssea¹¹.

No entanto, permanecem divergências quanto à dosagem ideal e à forma de administração do hormônio, assim como seus efeitos a longo prazo nos ossos, rins e outros órgãos. Por isso, o uso de PTH foi aprovado como um adjuvante do cálcio e da vitamina D somente em pacientes que não podem ser devidamente controlados com o tratamento convencional⁴.

O caso relatado demonstra o diagnóstico de hipoparatiroidismo como causa subjacente de um quadro de crise convulsiva febril complexa. É fundamental que se conheçam as formas de apresentação da doença e que seja feita adequada investigação, para que seja realizado o diagnóstico precoce, evitando a progressão da doença para as complicações anteriormente descritas.

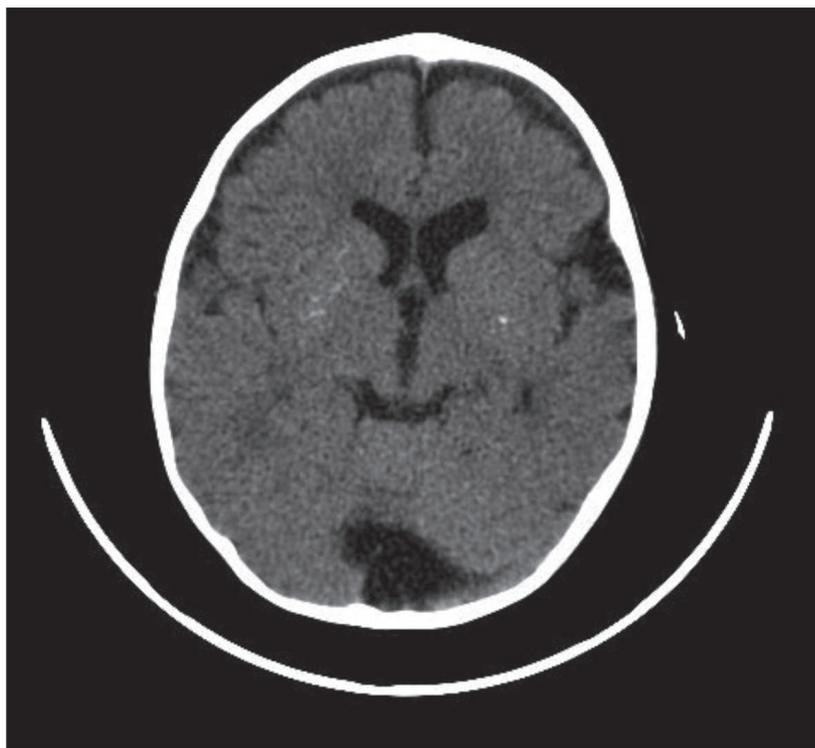


Figura 1. Tomografia de crânio demonstrando calcificações em gânglios da base.

Tabela 1. Exames laboratoriais.

Exame	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina	10,8 g/dL	9,5-13,5 g/dL
TGO	77 U/L	20-30 U/L
TGP	69 U/L	6-45 U/L
Amônia	9 μ mol/L	18-54 μ mol/L
Creatinina	0,3 mg/dL	0,1-0,5 mg/dL
Glicemia	104 mg/dL	60-99 mg/dL
Potássio	4,1 mmol/L	4,1-5,3 mmol/L
Lactato	1,6 mmol/L	0,6-2,2 mmol/L
25-hidroxi vitamina D3	29,4ng/mL	30-100 ng/mL

Tabela 2. Eletrólitos dosados da urina de 24 horas.

Exame	Resultado	Valor de referência
Fósforo	0,15g/24h	0,4-1,3g/24h
Magnésio	34mg/24h	73-122mg/24h
Cálcio	6mg/24h	5-300mg/24h
Cloro	39,2mEq/24h	110-200mEq/24h

Referências Bibliográficas

- Snyder CK. Hypoparathyroidism in children. *J Pediatr Nurs*. 2015 Dec;30(6):939-41.
- Saito T, Fukumoto S, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fujita T. A novel mutation in the GATA3 gene of a Japanese patient with PFT-deficient hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2009 May;27(3):386-9.
- Yoshikawa H, Abe T. Hypoparathyroidism and facial dysmorphism as main symptoms of 22q.11 deletion syndrome. *Brain Dev*. 2003 Apr;25(3):211-4.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2313-24.
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2284-99.
- Appenzeller S, Castro GWR, Fernandes SR, Samara AM, Bértolo MB. Hipoparatiroidismo primário manifestando-se com aumento de enzimas musculares. *Rev. Bras. Reumatol*. 2005 Aug;45(4): 266-9.
- Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The impact of hypoparathyroidism treatment on the kidney in children: long-term retrospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;100(11):4106-13.
- Eom TH, Kim YH, Kim JM. Recurrent seizures, mental retardation and extensive brain calcinosis related to delayed diagnosis of hypoparathyroidism in an adolescent boy. *J Clin Neurosci*. 2015 May;22(5):894-6.
- Catharino, AMS, Catharino FMC, Orsini Marco, Namen M. Calcificações cerebrais difusas em pacientes com hipoparatiroidismo secundário. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2008 Dec;54(6):487-8.
- Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GBJ. Effects of Pump versus Twice-Daily Injection Delivery of Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 in Children with Severe Congenital Hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):556-63.
- Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GBJ. Long-Term Treatment of 12 Children with Chronic Hypoparathyroidism: A Randomized Trial Comparing Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 versus Calcitriol and Calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2680-8.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO DO TIPO WATERSHED EM CRIANÇA COM OSTEOSSARCOMA

WATERSHED STROKE IN A CHILD WITH OSTEOSSARCOMA

Demartini Jr, Z¹; Galdino, JPC²; Sousa, LHA²; Koppe, GL³; Maeda, AK⁴; Mattozo, CAM⁵; Francisco AN⁵; Carbone, EK⁶; Gatto, LAM⁷

Instituições vinculadas: Hospital Pequeno Príncipe. Hospital Universitario Cajuru - PUCPR - Departamento de Neurocirurgia.

Resumo

Objetivo: o objetivo deste artigo é relatar um tipo específico de acidente vascular encefálico na infância, chamando a atenção a respeito de sua baixa incidência e elevada morbidade neurológica na população pediátrica.

Descrição: relatamos um caso de um menino com 9 anos de idade e tumor em base de crânio envolvendo a artéria carótida apresentando infartos encefálicos do tipo "watershed". O exame de ressonância magnética evidenciou imagens típicas desse subtipo de infarto, sendo identificada oclusão da artéria carótida interna ipsilateral na angiografia.

Comentários: as características e fisiopatologia de infartos encefálicos em crianças são brevemente discutidas em comparação aos dos adultos

Palavras-chave: criança; acidente vascular cerebral; isquemia encefálica; infarto encefálico.

Abstract

Aim: stroke in the pediatric population has low incidence, being more difficult to diagnose than in adults.

Description: we report a case of a 9-year-old boy with a skull base tumor surrounding internal carotid artery presenting with a watershed stroke. Magnetic resonance imaging showed typical images of this subtype of infarction, and occlusion of the internal carotid artery was identified during digital angiogram.

Comments: the characteristics and pathophysiology of stroke in children are briefly discussed in comparison to adults.

Key words: child; stroke; brain hypoxia; anoxic brain damage.

Introdução

O infarto encefálico denominado "divisor de águas" ou "watershed" (WS) ocorre nas áreas de transição entre os territórios de vascularização das principais artérias cerebrais, sendo geralmente observado em adultos após hipoxemia severa. Descrevemos um caso de criança com tumor de base de crânio que envolveu a artéria carótida e causou isquemia cerebral do tipo WS.

Relato de Caso

Paciente masculino, 9 anos de idade, apresentou queixa de cefaleia progressiva evoluindo com vômitos e febre, sendo levado à emergência. Exames laboratoriais realizados afastaram etiologia infecciosa, sendo realizadas tomografia e ressonância magnética de crânio que evidenciaram lesão expansiva em processo pterigoide e seio esfenoidal. O tumor causava invasão bilateral do seio

1. Neurocirurgião, Neurorradiologista, Serviço de Hemodinâmica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR. 2. Médico(a) Residente em Neurocirurgia, Departamento de Neurocirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba-PR. 3. Radiologista Intervencionista, Hospital Vita Curitiba, Curitiba-PR. 4. Neurocirurgião, Departamento de Neurocirurgia, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR. 5. Neurocirurgião, Departamento de Neurocirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba-PR. 6. Médica Hemato-Oncologista, Departamento de Hematologia, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR. 7. Neurocirurgiã, Neurorradiologista, Departamento de Neurocirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba-PR.

cavernoso e envolvia a artéria carótida interna esquerda em toda sua circunferência. Apresentava antecedentes de leucemia linfóide aguda diagnosticada aos 6 anos e tratado com transplante de medula óssea proveniente do seu irmão. O paciente foi então submetido a biópsia com laudo anatomopatológico de osteossarcoma condroblástico, seguida de quimioterapia. Após 3 meses houve recidiva do quadro de cefaleia, diminuição da acuidade visual, associada a paralisia de III e VI nervos cranianos à esquerda. Submetido a nova RM de crânio, esta identificou alterações multifocais corticais e de substância branca frontotemporoparietais à esquerda, em territórios de transição entre as artérias cerebrais anterior, média e posterior, com padrão "watershed" (figura 1). Investigação etiológica com Doppler de carótidas evidenciou estenose suboclusiva de carótida interna esquerda, sendo iniciado AAS 100mg/dia. Realizada angiografia com plano de implante de stent e angioplastia, no entanto durante o exame foi visualizada oclusão da artéria carótida interna esquerda, com reperfusão pelo círculo arterial do encéfalo (polígono de Willis), sem necessidade de procedimento terapêutico (figura 2). Com a evolução da doença e o prognóstico reservado os pais optaram em conjunto com a hemato/oncologia pediátrica por manter apenas tratamento paliativo.

Discussão

A incidência de acidente vascular encefálico isquêmico na infância excede 3,3/100.000/ano¹. O padrão WS é geralmente atribuído a mecanismos hemodinâmicos, ocorrendo os ramos distais nas transições entre os territórios das artérias cerebrais anterior, média e posterior. A resposta inicial a um declínio na pressão de perfusão cerebral (PPC) é uma vasodilatação autoregulatória dos vasos resistivos (estágio I de comprometimento hemodinâmico)². Isso resulta em aumento do volume sanguíneo cerebral, maior tempo médio de trânsito e resposta prejudicada ao desafio vasodilatador. Com uma redução adicional na PPC, a vasodilatação autoregulatória torna-se inadequada e o fluxo sanguíneo cerebral diminui. Como os neurônios mantêm seu metabolismo oxidativo, a tensão do tecido de oxigênio diminui e a fração de extração de oxigênio aumenta (estágio II ou perfusão de "miséria")². Dessa forma, como o oxigênio circulante é utilizado pelas células localizadas nos segmentos proximais, ocorre isquemia nos ramos terminais. Ao ultrapassar o limiar da penumbra do fluxo sanguíneo cerebral, a função neuronal é imobilizada e o tecido afetado fica sob risco de infarto². Ainda que a hipotensão severa e prolongada pós-parada cardíaca possa causar WS bilateral, as lesões unilaterais são mais comuns e muitas vezes ocorrem em associação com doença carotídea grave², como no caso descrito. A extensão do infarto depende da adequação do fornecimento de sangue colateral, da intensidade e duração da hipoperfusão, bem como da localização e gravidade da doença vascular oclusiva².

Uma classificação neuropatológica divide os infartos WS supratentorial em dois locais distintos: (a) nas áreas de transição entre os territórios de irrigação das artérias cerebral anterior (ACA), a artéria cerebral média (ACM) e a artéria cerebral posterior (ACP); e (b) na substância branca ao longo e ligeiramente acima do ventrículo lateral, entre os sistemas arteriais profundo e superficial da ACM, ou entre os sistemas superficiais da ACM e ACA³. Outra divisão considera dois subtipos de WS: o de confluência interna (CIWI) e o parcial (PIWI). O CIWI é demons-

trado como uma lesão quase em forma de charuto, paralela ao ventrículo lateral, enquanto o PIWI aparece como discretas lesões arredondadas individuais ou múltiplas na mesma distribuição anatômica do CIWI (figura 3). Muitas vezes, o PIWI tem margens indistintas que podem ser confundidas com infartos lacunares, no entanto estes geralmente situam-se em um plano inferior e possuem dimensões inferiores a 1,5cm de diâmetro².

A apresentação mais frequente de acidente vascular encefálico em crianças é hemiparesia, por vezes acompanhada por alterações de sensibilidade em hemicorpo ou defeitos de campo visual⁴. Arteriopatia é a etiologia mais comum de infartos cerebrais em crianças de 5 a 9 anos, mas outros fatores de risco incluem distúrbios cardíacos, condições sistêmicas crônicas, estados protrombóticos, condições sistêmicas agudas, infecção e distúrbios agudos e crônicos da cabeça e pescoço⁵. Embora enxaqueca possa causar infartos cerebrais em adultos, esta é uma associação rara em crianças e jovens⁴. Dessa forma, quando cefaleia estiver associada ao déficit, outras causas devem ser excluídas, como dissecação arterial ou trombose venosa⁴.

As técnicas de imagem não-invasivas permitem a avaliação da vasculatura cerebral e devem ser realizadas em todas as crianças com infartos encefálicos. A angiografia por RM possui a vantagem de não envolver radiação, no entanto o tempo de imobilização prolongada geralmente requer sedação em crianças, o que não está amplamente disponível. Por outro lado, ainda que a angiografia por tomografia em aparelhos modernos seja feita em alguns segundos por vezes dispensando anestesia, ela envolve radiação e contraste iodado. A angiografia convencional por subtração digital é reservada para pacientes com suspeita de moyamoya, vasculite e dissecação, eventualmente permitindo tratamento endovascular no mesmo tempo cirúrgico¹. No caso em questão, há duas etiologias possíveis para explicar as áreas de infartos, sendo que a primeira se relaciona a uma suposta trombose na topografia da estenose, seguida de microembolia distal para pequenos ramos terminais. Outra possibilidade seria a súbita oclusão da artéria carótida interna esquerda causando hipoxemia focal em hemisfério ipsilateral, com isquemia cerebral durante o tempo necessário para readequação do fluxo pelo círculo arterial do encéfalo.

Apesar de osteossarcomas serem os tumores malignos primários mais comuns da população pediátrica, raramente acometem face ou pescoço, regiões com lesões geralmente benignas⁶. Osteossarcomas de base de crânio, como o do caso em discussão, são ainda mais raros, com epidemiologia resumida a poucos relatos⁷. O tratamento geralmente inclui cirurgia e terapia complementar. Ainda que o prognóstico desses tumores esteja mais relacionado à remoção cirúrgica do que à localização da lesão, a ressecção agressiva em bloco é limitada pela presença de várias estruturas críticas adjacentes^{7,8}, aumentando a importância da quimioterapia adjuvante para aumento de sobrevida desses pacientes⁹.

O tratamento agudo do infarto encefálico da infância em geral se concentra na normalização dos parâmetros fisiológicos e início precoce do tratamento antiagregante ou anticoagulante preventivo, podendo em alguns casos ser indicada medicação antitrombótico e eventualmente trombólise¹⁰. A aspirina parece estar associada a uma melhora no resultado clínico, provavelmente por causa de uma redução na recorrência precoce e talvez também por causa de seu efeito antipirético⁴. Apesar do risco po-

tencial de hemorragia, há grupos de pacientes que podem se beneficiar da anticoagulação na fase aguda para prevenir progressão das lesões, incluindo casos de dissecções arteriais, trombose de seio venoso e anormalidades protrombóticas conhecidas. Em crianças com doença falciforme, a transfusão é recomendada de forma aguda,

embora isso deva ser feito devagar e com cautela, em vista da associação com deterioração neurológica⁴.

Devido à sua baixa incidência, o diagnóstico de AVE em pediatria requer alto índice de suspeição. A investigação etiológica é fundamental para permitir o tratamento específico e evitar recorrência.

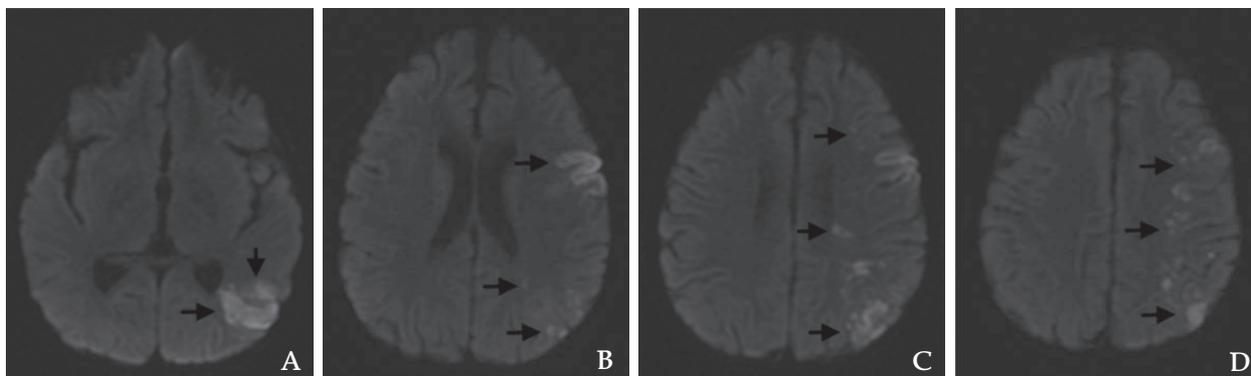


Figura 1. Imagens de RM em cortes axiais na sequência difusão (DWI) evidenciando áreas de infarto em hemisfério cerebral esquerdo (setas) em regiões temporo-occipital (A), frontal e parietal (B-D).

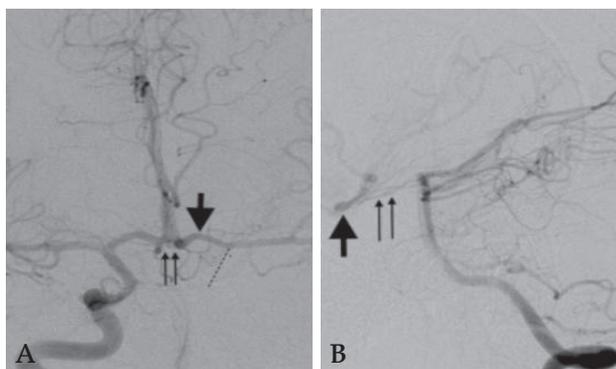


Figura 2. Imagens de angiografia por subtração digital com injeção seletiva em artéria carótida interna direita mostra enchimento de artérias cerebral anterior e média esquerdas (setas grandes) através das artérias comunicantes anterior (setas duplas) na imagem em AP (A) e comunicante posterior (setas duplas) em perfil (B).

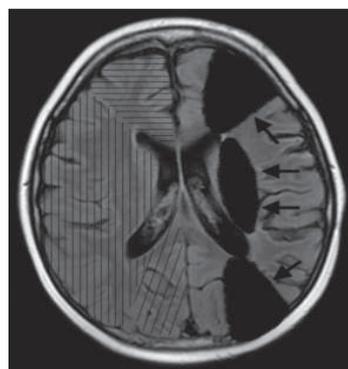


Figura 3. Imagem esquemática de RM representando em hemisfério direito os territórios de irrigação correspondentes às artérias cerebral anterior (linhas horizontais), cerebral média (linhas verticais), e cerebral posterior (linhas oblíquas); em hemisfério cerebral esquerdo observam-se as regiões de transição entre os territórios onde comumente ocorrem infarto nos casos de hipoxemia (setas).

Referências Bibliográficas

- Braun KPJ, Kappelle LJ, Kirkham FJ, DeVeber G. Diagnostic pitfalls in paediatric ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):985-90.
- Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: Review of cerebral perfusion studies. *Stroke.* 2005;36(3):567-77.
- Kirkham F. Stroke in childhood. *Arch Dis Child.* 1999;81(1):85-9.
- Bladin CF, Chambers BR. Clinical features, pathogenesis, and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. *Stroke.* 1993;24(12):1925-32.
- MacKay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V. Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. *Ann Neurol.* 2011;69(1):130-40.
- Benoit MM, Vargas SO, Bhattacharyya N, McGill TA, Robson CD, Ferraro N, et al. The presentation and management of mandibular tumors in the pediatric population. *Laryngoscope.* 2013;123:2035-42.
- Guo Z, Hu K, Zhao B, Bian E, Ni S, Wan J. Osteosarcoma of the skull base: An analysis of 19 cases and literature review. *J Clin Neurosci.* 2017;44:133-42.
- Brady JS, Chung SY, Marchiano E, Eloy JA, Baredes S, Park RCW. Pediatric head and neck bone sarcomas: An analysis of 204 cases. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol.* 2017;100:71-6.
- Chen Y, Gokavarapu S, Shen Q, Liu F, Cao W, Ling Y, et al. Chemotherapy in head and neck osteosarcoma: Adjuvant chemotherapy improves overall survival. *Oral Oncology.* 2017;73:124-31.
- MacKay MT, Monagle P, Babl FE. Brain attacks and stroke in children. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(2):158-63.

RELATO DE CASO

APLASIA DE MEDULA ÓSSEA ADQUIRIDA POR EXPOSIÇÃO A CARRAPATICIDA - RELATO DE CASO

BONE MARROW APLASIA ACQUIRED BY TICK VENOM - CASE REPORT

I. Gill¹; O.T. Daronch²; V. Ingenchki³; C. F. Camargo⁴

Instituição vinculada: Hospital Pequeno Príncipe. Curitiba-PR.

Resumo

Objetivo: relatar o caso de uma paciente adolescente previamente hígida e sem fatores de risco pessoais ou familiares, que evoluiu com quadro de anemia aplásica após contato direto inalatório com substâncias químicas carrapaticidas, em que foi optado pelo transplante de medula óssea como tratamento de escolha para o caso.

Descrição: feminino, 17 anos, previamente hígida, iniciou com fraqueza, hemoptise, petéquias em palato, hematomas globais e metrorragia. Exames demonstraram pancitopenia e sorologias negativas. A lâmina de mielograma confirmou anemia aplásica. História de exposição a agrotóxicos gera hipótese de etiologia por exposição a produtos químicos. Mostrou irmão HLA compatível e foi transplante de medula óssea.

Comentários: pesticidas são causadores de intoxicação e seu consumo tem crescido muito no Brasil, associado à falta de informação para utilização adequada, levando ao aumento de intoxicações e óbitos por ingestão ou inalação destas substâncias. Os produtos citados no relato pertencem às classes dos piretroides e organofosforados. Como não existem testes laboratoriais específicos para identificar os compostos, o diagnóstico de anemia aplásica por agrotóxicos foi diagnóstico de exclusão, o que remete à importância ecológica e social do uso destes pesticidas.

Palavras-chave: anemia aplásica; carrapaticidas; medula óssea.

Abstract

Aim: to report the case of a previously healthy adolescent patient with no personal or family risk factors, who developed aplastic anemia following direct inhalation with carrapaticidal chemicals, in which bone marrow transplantation was chosen as the treatment of choice for the case.

Description: female, 17 years old, previously healthy, started with weakness, hemoptysis, petechiae on the palate, global hematomas and metrorrhagia. Tests showed pancytopenia and negative serologies. The myelogram blade confirmed aplastic anemia. History of exposure to pesticides generates a hypothesis of etiology due to exposure to chemical products. He showed compatible HLA sibling and was bone marrow transplant.

Comments: pesticides cause poisoning and its consumption has grown very much in Brazil, associated to the lack of information for proper use, leading to increased intoxications and deaths by ingestion or inhalation of these substances. The products cited in the report belong to the classes of pyrethroids and organophosphates. As there are no specific laboratory tests to identify the compounds, the diagnosis of aplastic anemia by agrochemicals was a diagnosis of exclusion, which refers to the ecological and social importance of the use of these pesticides.

Key words: aplastic anemia; acaricides; bone marrow.

1. Plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9005955119080529>. Curitiba-PR. 2. Plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1783315178439945>. Curitiba-PR. 3. Plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5528743129536703>. Curitiba-PR. 4. Plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4452201589300995>. Curitiba-PR.

OTD: Rua Coronel Dulcídio, 1255, ap. 31 80250-100 Curitiba-PR

Telefones: (41) 98897-3893 (41) 3232-6088

e-mail: oonadaronch@yahoo.com.br

Introdução

As aplasias medulares, também conhecidas como anemia aplásica, compreendem entidades clínicas adquiridas e congênicas que, através de mecanismos distintos, determinam redução acentuada da celularidade da medula óssea em uma ou mais linhagens, sem infiltração neoplásica ou fibrose¹. É uma síndrome de insuficiência hematopoiética primária crônica que ocorre como consequência de uma lesão que leva a precursores hematopoiéticos diminuídos ou ausentes na medula óssea e na pancitopenia associada². Em geral, a incidência da anemia aplásica adquirida é relativamente baixa, variando aproximadamente de seis casos/milhão/ano em crianças e adultos, nos Estados Unidos e na Europa³.

Essa doença apresenta uma etiologia bastante variada, como causas autoimunes, infecciosas, hereditárias, exposição à radiação, drogas e produtos químicos⁴. As substâncias químicas relacionadas com a anemia aplásica são bastante variadas, e podem ser também causas de intoxicação exógena principalmente em pediatria. A intoxicação exógena⁴ está relacionada com as consequências clínicas e/ou bioquímicas decorrentes da exposição aguda a substâncias encontradas no ambiente (água, ar, alimentos, plantas, animais peçonhentos) ou isoladas (pesticidas, medicamentos, produtos de uso industrial ou domiciliar, entre outros).

A aplasia medular pode ser dividida em duas categorias: adquiridas e congênicas. Na primeira, o marco característico é a pancitopenia periférica, associada a uma medula óssea aplásica ou hipoplásica, na qual encontra-se hipocelularidade e substituição da medula óssea por gordura¹. A gravidade do curso clínico está relacionada ao grau de mielossupressão³. A forma grave é definida como uma afecção com dois ou mais componentes celulares gravemente comprometidos (contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 mm³, contagem de plaquetas menor que 20.000, contagem de reticulócitos abaixo de 1%, após a correção para o hematócrito) em um paciente com material de biópsia de medula óssea moderado ou gravemente hipocelular.

Em contrapartida, a forma moderada pode ser caracterizada como contagem absoluta de neutrófilos de 500 a 1500 mm³, contagem de plaquetas de 20.000 a 100.000/mm³ e contagem de reticulócitos menor que 1%. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200 mm³ caracteriza a anemia aplásica como muito severa. Aproximadamente 65% dos pacientes que se apresentam inicialmente com anemia aplásica moderada evoluem para a forma grave⁵.

A anemia pode ser evidenciada ao exame físico por sinais de palidez, taquicardia, fadiga e dispneia, podendo resultar em aumento no risco de insuficiência cardíaca. A presença de leucopenia predispõe as infecções, febre e úlceras orais. Já a trombocitopenia está associada ao quadro de sangramento, equimose e petéquias⁴. A presença de hepatomegalia, adenomegalia ou anormalidades citológicas deve sugerir um diagnóstico alternativo⁵. O tratamento das crianças com pancitopenia adquirida requer cuidados de suporte abrangentes juntamente com a tentativa de tratar a insuficiência medular de base⁴. Para os pacientes com um irmão doador de medula com antígeno leucocitário humano (HLA) idêntico, o transplante de medula óssea (TMO) alogênico oferece 90% de chance de sobrevida a longo prazo.

Relato de Caso

K.P.R., sexo feminino, solteira, 17 anos, estudante, natural de Curitiba (PR), residente em Sinop (MT), católica. A queixa principal foi a presença de manchas arroxeadas na pele de início há duas semanas distribuídas por todo o corpo, que não estavam relacionadas a trauma. Paciente iniciou com quadro de cansaço excessivo e mal estar há um mês. Nessa mesma ocasião, foi internada no hospital de sua cidade, onde realizou transfusão sanguínea. Refere que após várias consultas médicas, não apresentou diagnóstico definido.

A história mórbida pessoal, antecedentes gineco-obsétricos, história mórbida familiar e as condições e hábitos de vida não apresentaram informações relevantes. Em relação ao exame físico da admissão, as únicas alterações encontradas foram a presença de petéquias em troncos, membros superiores e inferiores. Na admissão, foram solicitados exames laboratoriais, cujo resultado pode ser observado na tabela 1.

Pela suspeita de anemia aplásica, também foram solicitados mielograma, biópsia de medula óssea, imunofenotipagem por citometria de fluxo e citogenética, com o objetivo de confirmar o diagnóstico e pesquisar a etiologia dessa doença.

No início do internamento, a paciente apresentou-se hipocorada ++/4, com surgimento de hematomas em membros inferiores (MMII) e persistência de metrorragia. Foi realizado o DEB teste, o qual apresentou-se normal. Com isso e pelo fato de a paciente não apresentar alterações características da anemia de Fanconi ao exame físico, foi possível excluir esse diagnóstico. O resultado do mielograma demonstrou aplasia medular e a paciente foi então submetida ao isolamento protetor com a finalidade de evitar possíveis infecções, uma vez que trata-se de uma paciente de alto risco. A biópsia e imunofenotipagem corroboraram a presença de medula óssea severamente hipocelular. A citogenética não evidenciou crescimento celular, o que impossibilitou a análise. Na sequência, pais e irmãos da paciente foram convocados para coleta de HLA, a fim de encontrar um possível doador, caso fosse necessário realizar transplante de medula óssea após elucidação da etiologia da aplasia medular. Uma vez que a contagem leucocitária estava baixa e para evitar possíveis infecções, foram prescritos antibióticos e ácido aminocaproico, pelo quadro de trombocitopenia importante. Houve melhora das petéquias após uso dessa medicação.

Como foram descartadas as principais causas congênicas de aplasia medular através dos exames realizados, questionou-se sobre as etiologias adquiridas. Foram então realizadas sorologias para parvovírus, Epstein Barr vírus (EBV), hepatite A, hepatite B, hepatite C, Citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, sífilis, herpes, doença de Chagas e HTLV I e II. Esses exames apresentaram resultado negativo e foi possível excluir outras etiologias infecciosas. Para a realização de diagnósticos diferenciais na etiologia da aplasia medular, foi questionado o uso de agrotóxicos à família, a qual referiu que três meses antes dos sintomas iniciais, o pai da paciente realizou dedetização no local em que moram com seis carrapaticidas diferentes (Amitraz®, Ectonil®, Barrage®, Carrapaticida e Sarnicida UCB®, Butox® e K-Othrine®). Todos os produtos foram misturados e diluídos em 15 litros de água e aplicados no quintal da casa e no gali-

nheiro. A paciente refere que não apresentou contato cutâneo com os produtos químicos, apenas inalatório. A partir disso, foi questionada a relação do diagnóstico de aplasia medular com o contato com os carrapaticidas. Não há testes específicos que possam confirmar que a exposição aos produtos foi a causa da doença, portanto, o diagnóstico foi de exclusão, uma vez que as demais hipóteses foram descartadas.

Após cinco dias de internamento, houve melhora da metrorragia, e ausência de sangramento em outros locais. Na sequência, a paciente também apresentou melhora das petéquias e equimoses em MMII, mas como a contagem plaquetária permanecia baixa, foi realizada transfusão com cinco unidades de concentrado de plaquetas filtradas e irradiadas.

Após dez dias de internamento, a paciente evoluiu com febre, cefaleia intensa nas regiões frontal e occipital, além de dois episódios de vômitos e baixa aceitação alimentar, porém sem outros sangramentos ativos. Foi mantida a prescrição inicial, iniciada analgesia endovenosa e solicitado tomografia computadorizada de crânio, a qual não demonstrou alterações. Como a paciente ainda queixava-se de cefaleia, foi solicitado o parecer da neurologia, a qual orientou início de amitriptilina, e houve melhora do sintoma.

O irmão da paciente apresentou resultado negativo para o cariótipo de sangue com DEB Teste e o resultado do HLA mostrou que este é totalmente compatível. Por esse motivo, foi optado pelo transplante de medula óssea com irmão doador como tratamento para a aplasia de medula.

Na evolução após 18 dias de internamento, paciente começou a referir borramento visual associado a náuseas e vômitos, seguindo com estrabismo bilateral convergente. Foi realizada tomografia computadorizada de crânio, com resultado normal. Em seguida, foi avaliada pela oftalmologia, a qual detectou hemorragia peridiscal à direita com tamanho maior que à esquerda e foi solicitada ressonância magnética (RNM) de crânio, que sugeriu a possibilidade de hipertensão intracraniana. Em virtude dessas alterações, o TMO precisou ser adiado por um dia. A paciente foi avaliada novamente pela neurologia, a qual orientou pulsoterapia por três dias, tratamento que resultou em melhora inicial do borramento visual, assim como do estrabismo convergente.

Antes da realização do TMO, no vigésimo oitavo dia de internamento, foi iniciado condicionamento pré-transplante com ciclofosfamida (CFA), dose de 200mg/m² e imunoglobulina antitimócito (ATG), dose de 7,5mg/m², além de hiperidratação. A imunoprofilaxia foi feita com ciclosporina (CSA) e metotrexato (MTX). Também foi utilizado piperaciclina com tazobactam e aciclovir como profilaxia para o transplante. Durante o início do condicionamento, apresentou quadro de hipertensão arterial sistêmica provavelmente pelo uso de ciclosporina associada à hiperidratação, controlada após uso de anti-hipertensivos.

A paciente recebeu transfusão de plaquetas e concentrado de hemácias três dias antes do TMO. Após 29 dias de internamento, foi realizado o transplante de medula óssea do irmão, doador compatível, de 13 anos e 53kg.

Um dia após o transplante, a paciente apresentou pico febril de 38,1°C, além de três episódios de vômitos, e por esse motivo foi mantido o uso de piperaciclina com tazobactam. Quatro dias após o transplante, teve quadro

de mucosite, impossibilitando uso da via oral e precisou iniciar nutrição parenteral total (NPT). Após 48 dias de internamento, foi iniciado acetazolamida, devido quadro de pseudotumor cerebral, possivelmente relacionado com a aplasia medular. Na sequência, apresentou novo pico febril de 37,9°C, e foi optado pela realização de TC de tórax, que evidenciou pequeno nódulo pulmonar não sugestivo de infecção fúngica, mas por se tratar de uma paciente de alto risco, foi iniciado uso de meropenem, linezolida e micafungina.

Nos dias consecutivos, a paciente apresentou boa evolução, manteve-se afebril, sem queixas de cefaleia, sem borramento visual, com cicatrização de mucosite. Teve alguns episódios de vômitos após iniciar alimentação via oral, porém com melhora em seguida. Apresentou quadro de tosse persistente, mas com a suspensão do captopril, houve resolução. Após 26 dias de uso do meropenem, iniciado em virtude de alterações na TC de tórax, essa medicação foi suspensa, e optou-se por uso de ciclosporina via oral. Devido melhora geral, recebeu alta 30 dias após o TMO. Os medicamentos em uso na alta foram: aciclovir, ciclosporina, sulfametoxazol com trimetoprim, ácido fólico, complexo vitamínico, anlodipino, acetazolamida, atenolol, omeprazol e óxido de magnésio. Está fazendo acompanhamento ambulatorial com controle de exames.

Discussão

A paciente desse relato era uma adolescente hígida, sem história prévia de internamentos ou comorbidades crônicas. Os sintomas iniciais (equimose, palidez, petéquias e metrorragia) sugeriram trombocitopenia, até que foi diagnosticada a pancitopenia através de exames laboratoriais. Foram excluídas causas congênicas de aplasia medular, como a anemia de Fanconi, pois a paciente não apresentava manchas café com leite na pele ou agenesia do rádio, além de DEB teste negativo. A pancitopenia adquirida apresenta dados semelhantes aos da paciente, como anemia, leucopenia e trombocitopenia. Devido ao fato das imunoglobulinas apresentarem-se com valores normais, foi excluída a possibilidade de aplasia medular por citotoxicidade dependente de anticorpos. Por não haver exames que comprovem a correlação da aquisição desta doença por exposição a agrotóxicos, o diagnóstico de aplasia medular adquirida foi de exclusão, uma vez que não foram encontradas outras causas possíveis.

Dessa forma, pôde-se concluir que a aplasia medular decorreu de uma insuficiência da medula óssea adquirida por efeito citotóxico dos agrotóxicos (piretroides e organofosforados), o que remete à importância ecológica e social do uso destes pesticidas. Um estudo realizado por Maluf et al mostrou que a exposição frequente a produtos à base de benzeno aumenta o risco da doença, e um relacionamento fraco foi observado com uso de drogas.

Em relação ao quadro de pseudotumor cerebral apresentado pela paciente durante a evolução, é possível correlacionar na literatura^{7,8} a presença de anemia aplásica com o desenvolvimento de aplasia medular, com a provável hipótese de que a anemia aumenta a produção líquórica na tentativa de melhorar a oxigenação através de um mecanismo de compensação.

Para que seja realizado o tratamento de aplasia medular, a literatura expõe que a primeira linha é através de imunossupressão com imunoglobulina antitimócito e ciclosporina, caso não haja doador familiar compatível. No caso relatado, foi solicitada coleta de antígeno

leucocitário humano imediata de todos os irmãos da paciente (4 irmãos no total), para que fosse iniciado o transplante de medula óssea se houvesse compatibilidade. Como o irmão mais novo da paciente era 100% compatível, optou-se por transplante de medula óssea para tratar a insuficiência medular da paciente. É importante ressaltar que nesse caso a paciente não apresentava sintomas agudos de intoxicação. A investigação demonstrou que houve exposição inalatória a dois diferentes tipos de agrotóxicos: os piretroides e os organofosforados. Como o quadro não foi agravado pelo contato inicial, mas sim pelo contato crônico, observou-se que a aplasia medular foi resultado da associação destes componentes químicos e da exposição por longa data, o que em comparação com estudo publicado⁶ apresenta significância estatística com $p=0,03$ em relação à exposição a pesticidas agrí-

colas e com $p=0,04$ em relação à exposição a piretroides.

Foi optado pelo transplante de medula óssea como tratamento, tendo em vista que a aplasia medular foi caracterizada pela forma grave (lâmina de biópsia demonstrou medula hipocelular), e que a paciente apresentou doador aparentado compatível. Há evidências na literatura⁹ que demonstram um risco aumentado de malignidades mielóides e não mielóides após tratamento da anemia aplásica com imunossupressor anti-timócito em comparação com a população em geral. Além disso, há um estudo¹⁰ cujos resultados confirmam a baixa taxa de resposta com imunoglobulina antitimócito de coelho como terapia inicial em pacientes pediátricos, da mesma forma como relatado para pacientes de todas as idades, reiterando o benefício da realização de transplante de medula óssea em pacientes com doador compatível.

Tabela 1. Exames laboratoriais de admissão.

Exames de Admissão (04/09/17)	Resultados	Valor de Referência
TP (INR)	1,06	até 1,3
TTPA (seg)	0,84	0,8 a 1,15
Fibrinogênio (mg/dL)	202	200 a 393
Albumina (g/dL)	3,9	3,5 a 5,4
LDH (U/L)	436	340 a 670
Ácido úrico (mg/dL)	4,6	3 a 5,9
BT (mg/dL)	1,24	0,4 a 1,4
BD (mg/dL)	0,08	0 a 0,6
BI (mg/dL)	1,16	0,2 a 1,0
Cálcio (mmol/L)	1,1	1,15 a 1,32
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,7 a 1,2
Fósforo (mg/dL)	4,9	2,8 a 4,6
Glicemia (mg/dL)	91	60 a 99
Magnésio (mg/dL)	1,8	1,7 a 2,3
Potássio (mmol/L)	4,6	3,5 a 5,1
Sódio (mmol/L)	137	136 a 145
Ureia (mg/dL)	25	10 a 30
IgA (mg/dL)	210	52 a 468
IgG (mg/dL)	1367	640 a 1700
IgM (mg/dL)	134	50 a 300
Ferritina (ng/mL)	197	11 a 306,8

Fonte: O autor (2017)

Referências Bibliográficas

- Pasquini R. Transplante de medula óssea em anemia aplásica. *Medicina*, Ribeirão Preto. Jul 2000; 33: 219-231.
- Moore CA, Bhimji S. Anemia aplásica. StatPearls Publishing. 2017; 10(5): 433-448.
- Behrman RE, Jenson HB, Kliegman R. Nelson - Tratado de Pediatria. 19.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Burns DARB. Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4.ed. Barueri, Brasil: Manole; 2017.
- Moore CA, Krishnan K. Bone Marrow Failure. StatPearls Publishing. 2017; 124(4):e239-e242.
- Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, Júnior AA, Eluf-Neto J, Falcão RP. Incidence and Risk Factors of Aplastic Anemia in Latin American Countries: The LATIN Case-Control Study. *Haematologica*. 2009; 94(9): 1220-1226.
- Jeng MR, Rieman M, Bhakta M, Helton K, Wang WC. Pseudotumor cerebri in two adolescents with acquired aplastic anemia, 2002; 24(9): 765-8.
- Sayed Asad Nazir BS, Siatkowski RM. Pseudotumor cerebri in idiopathic aplastic anemia. *J AAPOS*, 2003; 7:71-4.
- Van der hem JGK, Brand A, Falkenburg JHF, Halkes JMC. Long-Term Risk of Cancer Development in Adult Patients with Idiopathic Aplastic Anemia after Treatment with Anti-Thymocyte Globulin. *Haematologica*. 2017; 102(10): e382-e383.
- Garanito MP, Carneiro JDA, Filho VO, Scheint P. Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A. *J. Pediatr*. 2014; 90(5): 523-527.