

AS ALTERAÇÕES SILENCIOSAS DA PRESSÃO ARTERIAL NA DREPANOCITOSE - CASO CLÍNICO DE UMA COMPLICAÇÃO AGUDA GRAVE

SILENT CHANGES IN BLOOD PRESSURE IN SICKLE CELL ANEMIA - CLINICAL CASE OF A SEVERE ACUTE COMPLICATION

Filipa Urbano MD¹, Ana Ventura MD^{1,2}, Anabela Ferrão MD^{1,2,3}, Carla Simão MD^{1,3,4}

¹Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE; ²Unidade de Hematologia Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE; ³Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; ⁴Área de Hipertensão Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE.

Autor correspondente:

Filipa Urbano; filipaurbano.int@gmail.com; +351 934 510 112

<https://orcid.org/0000-0002-9696-1281>

Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa

<https://doi.org/10.58043/rphrc.77>

Resumo

Estudos recentes indicam que valores de pressão arterial elevados não são raros nos doentes com drepanocitose, manifestando-se sobretudo na forma de hipertensão mascarada, e que as lesões endoteliais específicas desta doença aumentam o risco de eventos cardiovasculares agudos e crónicos. A síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível é uma manifestação neurológica aguda potencialmente grave de uma crise hipertensiva e estes doentes apresentam um risco aumentado de a desenvolver.

Doente do sexo feminino, de 11 anos, com o diagnóstico de drepanocitose no 1º ano de vida. Não apresentava alteração prévia dos valores de pressão arterial, mas encontrava-se medicada com enalapril por hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência mitral e tricúspide. Foi internada por sépsis complicada de necrose osteoarticular, com difícil controlo infeccioso e algico. Ao 16º dia de internamento, apresentou cefaleia, discurso inadequado, movimentos mastigatórios mantidos, olhar vago e não dirigido, ausência de resposta a ordens simples e valores de pressão arterial superiores ao percentil 99 de novo. A ressonância magnética crânio-encefálica foi compatível com síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível. Foi instituída terapêutica analgésica, antihipertensiva e antiepiléptica, com melhoria progressiva do quadro clínico e recuperação sem sequelas neurológicas.

Uma das complicações agudas da hipertensão é a síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, que deverá ser cuidadosamente interpretada nos doentes com drepanocitose, que têm um risco aumentado de desenvolver outras condições neurológicas que requerem abordagens diferentes. O tratamento desta síndrome deve incluir a remoção do trigger, o controlo dos valores de pressão arterial com antihipertensores e a cessação da atividade epiléptica com antiepilépticos. Quando tratada precocemente, parece ser completamente reversível. Contudo, quando o diagnóstico e o tratamento são tardios, poderá estar associada a complicações graves. É assim essencial monitorizar a pressão arterial nos doentes com drepanocitose, evitando o desenvolvimento precoce de lesões de órgão alvo e complicações cardiovasculares agudas e crónicas, cujos doentes com drepanocitose têm maior risco de desenvolver.

Abstract

Recent studies indicate that high blood pressure is not uncommon in sickle cell disease patients, largely manifested by masked hypertension, and the specific endothelial lesions that occur in this disease may put them at greater risk of acute and chronic cardiovascular events. Posterior reversible encephalopathy syndrome is a potentially serious acute neurological manifestation of an hypertensive crisis and this patients are at greater risk of developing it.

Eleven-year-old female patient with sickle cell disease diagnosed in the 1st year of life. She had no previous changes in blood pressure values, but she was medicated with enalapril for left ventricular hypertrophy and mitral and tricuspid insufficiency. She was hospitalized for sepsis complicated by osteoarticular necrosis, severe infection and difficult in pain control. On the 16th day of hospitalization, she presented headache, inadequate speech, sustained masticatory movements, vague and undirected eyes gaze, no response to simple commands and de novo blood pressure values higher than the 99th percentile. The cranioencephalic magnetic resonance was compatible with posterior reversible leucoencefalopathy syndrome. Analgesic, hypertensive, and antiepileptic therapy was started, with progressive clinical improvement and recovery with no neurological sequelae.

One of the acute complications of hypertension may be manifested by posterior reversible encephalopathy syndrome, which should

**Keywords:**

sickle cell disease;
hypertension;
pediatrics;
reversible posterior
leukoencephalopathy
syndrome

be interpreted carefully in sickle cell disease patients, because other acute neurologic conditions may occur in this disease and have different management. The treatment of this syndrome must encompass a rapid withdrawal of the trigger factor, control of the blood pressure values using antihypertensive agents and cessation of the seizure activity with antiepileptic drugs. When early treated, it seems to be fully reversible. On the other hand, when diagnosis and treatment are delayed, it may be associated with severe complications.

It is essential to monitor blood pressure in patients with sickle cell disease, avoiding the early development of target organ damages and acute and chronic cardiovascular complications, which patients with sickle-cell disease are at greater risk of developing.

Introdução

A relação entre a hipertensão arterial (HTA) e a drepanocitose ainda não está totalmente esclarecida.¹⁻³ Estudos recentes indicam que valores elevados de pressão arterial (PA) não são raros nestes doentes, manifestando-se principalmente como HTA mascarada, o que poderá dificultar o seu diagnóstico.³ Adicionalmente, as lesões endoteliais específicas que ocorrem nesta doença aumentam o risco dos doentes desenvolverem eventos cardiovasculares agudos e crónicos, como crises hipertensivas, acidentes vasculares cerebrais silenciosos, enfartes, hipertensão pulmonar e doença renal.⁴ Assim, o reconhecimento e abordagem precoces das alterações da PA nos doentes com drepanocitose é essencial.³

A síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (PRES) pode ocorrer como manifestação de uma crise hipertensiva nos doentes com drepanocitose. Trata-se de uma condição neurológica na qual os mecanismos patofisiológicos ainda não estão completamente esclarecidos.⁵ Uma das teorias relaciona-se com a alteração na auto-regulação cerebral, com consequente aumento do fluxo cerebral, enquanto outra teoria envolve a disfunção endotelial e consequente hipoperfusão cerebral.⁵ Ambas as hipóteses resultam numa alteração da perfusão cerebral e na disfunção da barreira hematoencefálica, causando edema vasogénico.⁵ Clinicamente, esta síndrome caracteriza-se pelo surgimento súbito de cefaleia, distúrbios visuais, alterações do estado de consciência e convulsões, de gravidade variável conforme o doente.^{4,6} Os distúrbios visuais podem-se manifestar como visão turva, hemianópsia homónima ou até cegueira cortical.⁶ Em relação ao estado de consciência, estes doentes podem-se apresentar confusão mental, agitação ou até coma.⁶ As crises epilépticas são comuns, especialmente as não convulsivas.⁶ Outros sinais e sintomas menos comuns incluem náuseas, vômitos e défices do tronco cerebral.⁶ A PRES pode ocorrer em diversos contextos

médicos que cursem com HTA, lesão endotelial e desregulação cerebral.^{4,7} Na drepanocitose, as lesões endoteliais mencionadas acima podem relacionar-se com o aumento da frequência desta síndrome nestes doentes.⁴ Apresentamos um caso de PRES numa criança com drepanocitose, sem conhecimento prévio de alteração da PA.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 11 anos, natural de Angola, com o diagnóstico de drepanocitose desde o primeiro ano de vida, em acompanhamento regular na unidade de hematologia pediátrica de um hospital nível III. A doente não necessitava de suporte transfusional mas, dado o aumento das crises vaso-oclusivas dolorosas nos últimos tempos, tinha sido proposto o início da terapêutica com hidroxureia, que aguardava. Da vigilância anual: crescimento, desenvolvimento e PA sempre normais; eco-doppler transcraniano sem alterações; ecografia abdominal sem evidência de litíase vesicular; ecocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda e regurgitação mitral e tricúspide, com boa função global e sob terapêutica com enalapril (0,1mg/kg/dia).

A doente foi internada na unidade de hematologia pediátrica por sépsis (isolamento de *Salmonella* do grupo D na hemocultura), complicada de necrose e subluxação de ambas as cabeças do fémur. Foi realizada terapêutica antibiótica dirigida e analgesia múltipla, embora com difícil controlo da infeção e da dor.

No 14º dia de internamento, apresentou um episódio de paralisia facial central esquerda, associada a cefaleia intensa bifrontal, tipo pressão, com foto e fonofobia, sem reposta à analgesia habitual. Não apresentou alterações da PA nesse episódio e os exames de imagem realizados (TC-CE, RMN-CE e eco-doppler transcraniano) estavam normais. Ajustou-se a analgesia e verificou-se uma resolução clínica completa. Foram colocadas

como hipóteses diagnósticas: enxaqueca inaugural *versus* acidente vascular isquêmico transitório, e a doente manteve-se hospitalizada com intensificação da vigilância clínica.

Após 48h, verificou-se um agravamento clínico, com cefaleia intensa, associada a discurso desadequado, movimentos mastigatórios mantidos, olhar vago e não dirigido, pupilas isocóricas mas pouco reativas e pouca resposta a ordens simples (*Glasgow coma scale*: 12). Apresentou valores de PA superiores ao percentil 99 *de novo*. Realizou-se eletroencefalograma que evidenciou uma lentificação da atividade basal difusa e a RMN-CE (Figura 1) revelou múltiplas áreas de hipersinal cortical em FLAIR, *de novo*, nomeadamente na região parieto-occipital interna bilateralmente e na região fronto-parietal, com uma insuflação discreta generalizada e atenuação sulcal. A hipótese diagnóstica colocada foi a de PRES e a doente foi transferida para a unidade de cuidados intensivos pediátricos. Iniciou-se terapêutica com levetiracetam, com controlo dos movimentos paroxísticos. Titulou-se a dose de enalapril até 0,5mg/kg/dia e adicionou-se amlodipiona 0,1mg/kg/dia. A terapêutica analgésica foi igualmente escalada e otimizada. Cerca de 12 horas depois, verificou-se uma resolução clínica completa dos sinais neurológicos, com melhoria da dor e controlo progressivo dos valores de PA. A avaliação cardíaca não demonstrou alterações *de novo* e foi possível retomar a monoterapia antihipertensiva com enalapril.

Durante o internamento, não se verificaram outras complicações relacionadas com a PA e a doente foi transferida clínica e analiticamente melhorada para uma unidade de reabilitação.

Atualmente, os valores de PA encontram-se controlados com enalapril (0,4mg/kg/dia) e a doente está estável, sem novos episódios de crise hipertensa e sem alterações no exame neurológico.

Discussão

Apresentamos um caso raro de PRES numa doente com drepanocitose e valores elevados de PA, não previamente diagnosticados.

Os doentes com drepanocitose apresentam alguns mecanismos patofisiológicos que lhes conferem habitualmente valores de PA mais baixos que os dos

seus pares saudáveis, nomeadamente a perda de sódio e água pelo envolvimento da doença na medula renal, mecanismos compensatórios de vasodilatação periférica pelas reduções significativas na microcirculação e aumento dos níveis de prostaglandinas e óxido nítrico.^{1,2,7,8} Contudo, quando os valores de PA aumentam, as consequências parecem ser mais graves nestes doentes, o que pode traduzir as lesões de órgãos alvo silenciosas que se desenvolveram ainda com valores de PA classificados como normais.⁸ Dada a particularidade do perfil de PA nos doentes com drepanocitose, encontram-se em curso vários estudos nesta população e um deles, multicêntrico, reforça a necessidade de avaliação da vasculopatia nestes doentes, nomeadamente através da medição da pressão de pulso, que parece ser mais útil do que os valores de PA isolados.²

Em relação ao tratamento da HTA nos doentes com drepanocitose, vários estudos reforçam a importância de atitudes mais precoces na avaliação de lesões de órgão alvo, que poderão já estar presentes mesmo com valores de PA classificados como normais ou apenas ligeiramente aumentados.^{1,7} Os fármacos antihipertensivos de eleição nesta população são os que atuam no eixo renina-angiotensina-aldosterona, pelo seu efeito protetor a nível renal, sem particular efeito diurético, o que poderia aumentar a depleção de volume e as crises vaso-oclusivas.^{1,7} A monitorização da PA é essencial não só para evitar valores de HTA mantidos como também para evitar a hipotensão, podendo ambos desenvolver complicações nesta doença.¹ No caso clínico descrito, a doente nunca tinha apresentado valores de PA elevados, embora já apresentasse uma lesão de órgão alvo que justificasse a terapêutica antihipertensiva. Torna-se assim claro que o diagnóstico de alterações da PA nestes doentes é um autêntico desafio, na medida que valores de PA não classificados como alterados na população saudável poderão já estar a causar lesão de órgão alvo nestes doentes, fragilizados pelas lesões endoteliais de base da drepanocitose.^{4,7}

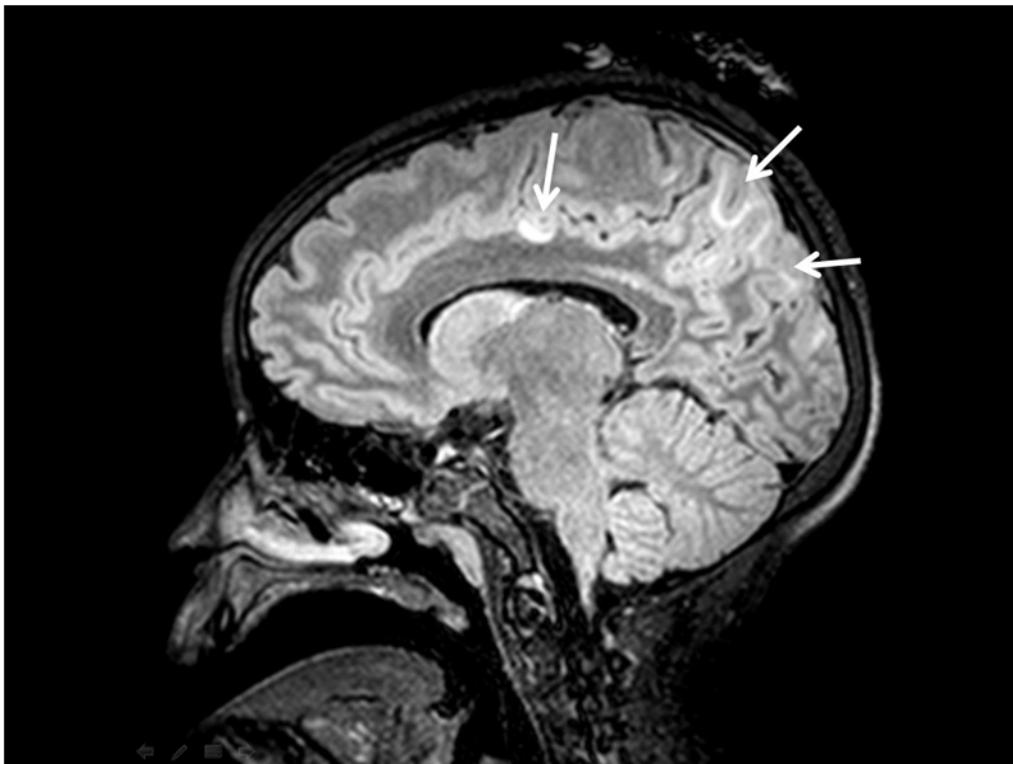
Uma das complicações da HTA são as crises hipertensivas, que se podem manifestar por PRES. A PRES, como condição neurológica que é, deve ser interpretada cuidadosamente nos doentes com drepanocitose, pois outras condições neurológicas agudas podem também ocorrer com maior prevalência



nesta doença e têm abordagens diferentes. Assim, é importante considerar a existência de PRES nas crianças com drepanocitose que se apresentam com crise epiléptica, distúrbios visuais, cefaleia, alterações do estado de consciência e HTA, nomeadamente quando é possível identificar um *trigger*.⁶ No caso clínico descrito, a doente apresentou sinais e sintomas compatíveis com PRES e vários fatores que poderão ter motivado o aumento repentino e acentuado da PA, nomeadamente a infeção e dor não controladas. O padrão imagiológico mais comum na PRES é a presença de edema envolvendo a substância branca das áreas mais posteriores do cérebro, em ambos os hemisférios, nomeadamente as regiões parieto-occipitais.⁴ Contudo, também se podem objetivar alterações nos lobos frontais, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal.⁹ No caso descrito, a RMN-CE revelou áreas corticais de hipersinal *de novo* a nível parieto-occipital e fronto-parietal, bilateralmente, o que corroborou a hipótese diagnóstica de PRES. O tratamento precoce da PRES é essencial, evitando-

se assim lesões cerebrais permanentes.⁴ A eviçao rápida de um eventual *trigger* identificado parece melhorar a recuperação e evitar o desenvolvimento de complicações. Adicionalmente, os valores de PA devem ser gradualmente controlados com fármacos antihipertensivos e as crises epilépticas tratadas com fármacos antiepilépticos.⁴ No caso descrito, a terapêutica analgésica foi aumentada, a antihipertensiva otimizada e iniciou-se terapêutica antiepiléptica, possibilitando assim o controlo da situação aguda. Em relação ao prognóstico, existe um potencial de recuperação completa da PRES em dias ou semanas, aquando eviçao do *trigger* e controlo da PA.² Contudo, o diagnóstico e tratamento tardios poderão associar-se a complicações graves, como a isquémia cerebral, a hemorragia intracraniana e as alterações cerebrais irreversíveis.⁴ Considerando que a apresentação clínica e os achados imagiológicos da PRES podem não ser específicos, a reavaliação imagiológica pode estar recomendada como forma de provar a resolução das lesões.⁴ Neste caso clínico, o elevado nível de suspeição

FIGURA 1: RMN-CE (FLAIR): múltiplas áreas de hipersinal corticais (setas brancas) nas regiões parieto-occipitais internas.



e a realização de exames imagiológicos precocemente permitiu o tratamento atempado e a reversão clínica completa, sem sequelas.

Conclusões

Nos doentes com drepanocitose, valores de PA normais ou controlados poderão já estar associados a lesões de órgão alvo, enfraquecidos pela lesão endotelial de base desta doença.^{4,7}

Os doentes com drepanocitose e valores de PA normal-alta e HTA apresentam um maior risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares agudas e crónicas.³ A PRES, como condição neurológica que é, deve ser interpretada cuidadosamente e diferenciada de outras condições neurológicas, que podem ocorrer com maior probabilidade nestes doentes, e que têm diferentes vias de abordagem.

É essencial não apenas monitorizar a PA nos doentes com drepanocitose, quer em ambulatório quer em qualquer contacto com os cuidados de saúde, como também procurar ativamente a presença de lesões de órgão alvo, permitindo assim o tratamento precoce e a evicção de sequelas.^{4,10}

Bibliografia

1. Naik RP, Derebail VK. The Spectrum of Sickle Hemoglobin-Related Nephropathy: From Sickle Cell Disease to Sickle Trait. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(12):1087-1094. doi: 10.1080/17474086.2017.1395279.
2. Neill TA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/reversible-posterior-leukoencephalopathy-syndrome?search=Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/reversible-posterior-leukoencephalopathy-syndrome?search=Reversible%20posterior%20leukoencephalopathy%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
3. Moodalbail DG, Falkner B, Keith SW, Mathias RS, Araya CE, Zaritsky JJ. Ambulatory hypertension in a pediatric cohort of sickle cell disease. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(7):542-550. doi: 10.1016/j.

jash.2018.04.005.

4. Treadwell MJ. Transition from pediatric to adult care: Sickle cell disease. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/transition-from-pediatric-to-adult-care-sickle-cell-disease?search=Transition from pediatric to adult care: Sickle cell disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/transition-from-pediatric-to-adult-care-sickle-cell-disease?search=Transition%20from%20pediatric%20to%20adult%20care%3A%20Sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
5. Tchaou M, Modruz N, Agoda-Koussema LK, Michelot A, Naffa S, Jeudy V, et al. Two Unusual Aspects of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Mimicking Primary and Secondary Brain Tumor Lesions. *Case Rep Radiol.* 2015;456217. doi: 10.1155/2015/456217.
6. Magray MA, Mufti GN, Banday SB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Augmentation Cystoplasty in a Child with Neurogenic Bladder. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018;23(3):158-160. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_204_17.
7. Lerma EV, Vichinsky EP. Sickle cell disease effects on the kidney. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-effects-on-the-kidney?search=Renal manifestations of sickle cell disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-effects-on-the-kidney?search=Renal%20manifestations%20of%20sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
8. Hanafy E, Alshareef D, Osman S, Al Jabri A, Nazim F, Mahmoud G. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to asymptomatic poststreptococcal glomerulonephritis in a child with sickle cell anemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):24. doi: 10.1186/s13256-017-1559-x.
9. Walia HS, Grumbine FL, Palejwala NV, Sawhney GK, Risner DS, Walia SS. A Very Rapid Visual Recovery of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:36. doi: 10.4103/2156-7514.82341.
10. Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. [retrieved June 2021]. UpToDate. 2021. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?search=Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease?search=Overview%20of%20the%20clinical%20manifestations%20of%20sickle%20cell%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).