

Mecanismos de neuroinflamação na hidrocefalia após hemorragia intraventricular: uma revisão

[Mechanisms of neuroinflammation in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: a review.](#)

Holste KG, Xia F, Ye F, Keep RF, Xi G. Fluids Barriers CNS. 2022 Apr 1;19(1):28. doi: 10.1186/s12987-022-00324-0. PMID: 35365172 . Review. **ARTIGO GRATIS!**

Apresentação Patrícia Caiado – Residente de Neonatologia do Hospital Santa Lúcia Sul

Coordenação: Paulo R. Margotto - www.paulomargotto.com.br (20 ANOS!)

NEOBBSB

Brasília, 23 de março de 2024



INTRODUÇÃO

- A hemorragia intraventricular (HIV) é uma causa significativa de morbidade e mortalidade após hemorragia da matriz germinativa (HMG) em populações neonatais.
- Recém nascido com muito baixo peso (1.500g) estão particularmente em risco aumentado de GMH-HIV, com 22% desta população desenvolvendo.
- Os neonatos que desenvolvem HIV de alto grau, cerca de 25-30% desenvolvem hidrocefalia pós hemorrágica (HPH). A HPH coloca neonatos em risco de lesões na substância branca, convulsões e morte.
- A hidrocefalia pós-hemorragia requer derivação do líquido cefalorraquidiano (LCR) através de um dreno externo temporário, reservatório de acesso, dispositivo de derivação permanentemente implantado ou terceira ventriculostomia endoscópica. Esses dispositivos apresentam alta taxa de falha, estimada em até 40% dentro de um ano após a cirurgia, bem como risco de infecção que pode levar a ventriculite ou meningite potencialmente letal.

OBJETIVO

O OBJETIVO DESTA REVISÃO É DISCUTIR OS AVANÇOS NA COMPREENSÃO DOS MECANISMOS DE NEUROINFLAMAÇÃO DENTRO DO VENTRÍCULO, PLEXO CORÓIDE E TECIDO PERIVENTRICULAR NA HPH APÓS HIV EM NEONATOS E ADULTOS.

ETIOLOGIA DA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

- Na população neonatal pré-termo, a HIV acontece mais comumente devida a HMG. A matriz germinativa é uma área de rápida proliferação celular, localizada entre a parede do ventrículo lateral e o núcleo caudado e está presente até aproximadamente 34 semanas de gestação.
- As células da matriz germinativa posteriormente se desenvolvem em células neuronais e gliais. Dada sua rápida proliferação, esta é uma estrutura altamente vascularizada cheia de vasos imaturos. Esses vasos carecem não apenas de tecido conjuntivo de suporte observado nos vasos adultos mas também de um número reduzido de periquitos que são importantes para manter a barreira hematoencefálica.
- O evento desencadeante necessário para a ruptura é desconhecido, mas supõe-se que envolva mudanças rápidas no fluxo sanguíneo neonatal.
- Em contraste, a matriz germinativa não está mais presente no recém nascido termo, onde se pensa que a HIV resulta de hemorragia no plexo coróide.

ETIOLOGIA DA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

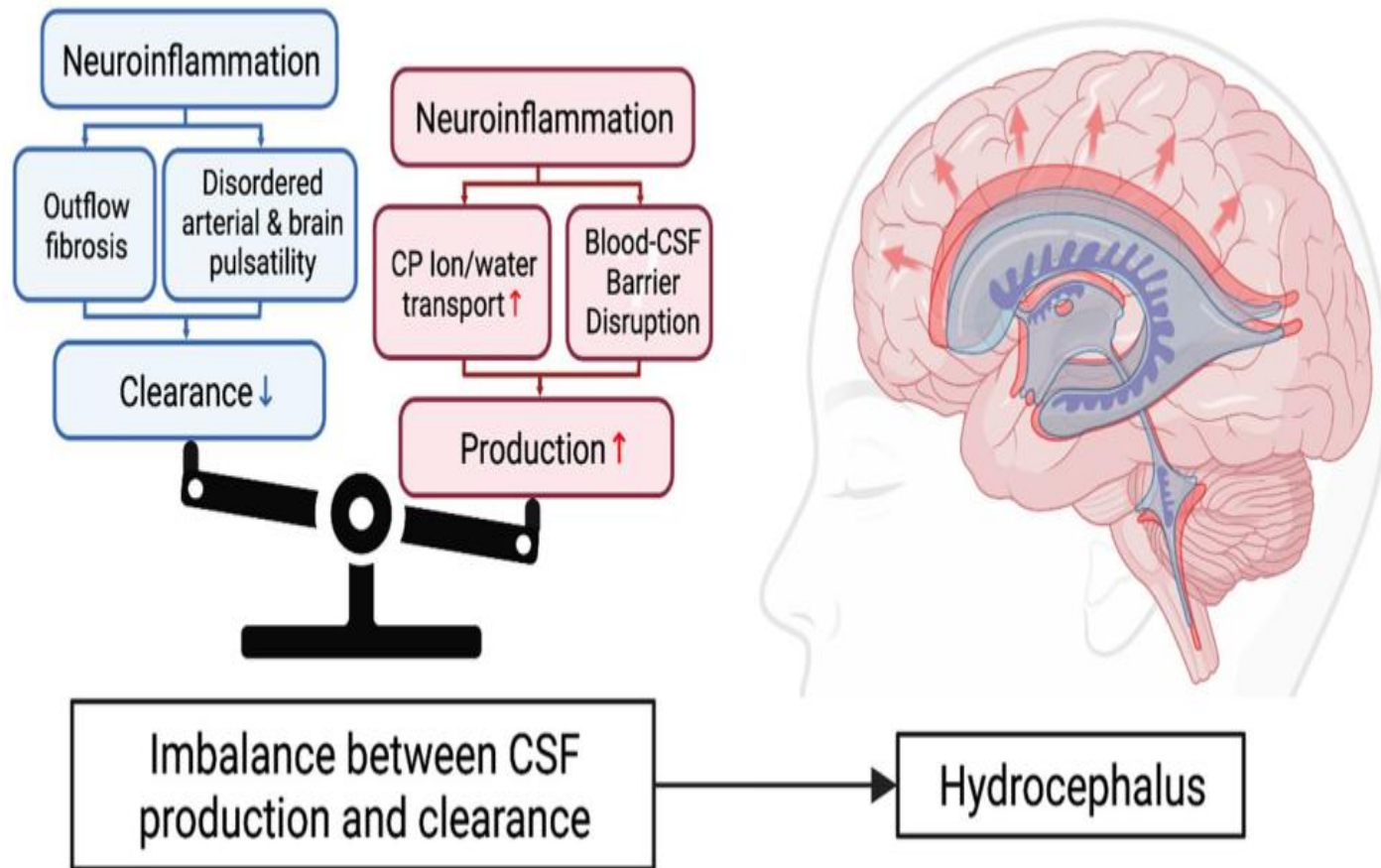
- A HMG é classificada com base na extensão da hemorragia e ventriculomegalia. A HMG-HIV grave, grau III ou IV, é definida pela presença de dilatação ventricular e hemorragia intraparenquimatosa, respectivamente.
- Nos RNPT, a HMG – HIV contribui para a lesão da substância branca através do efeito de massa no corpo caloso e na coroa radiada, pressões intracranianas elevadas, redução do fluxo sanguíneo cerebral, bem como ativação da subsequente cascata inflamatória.
- HMG - HIV não são as únicas causas de lesão da substância branca em neonatos prematuros: eventos hipóxico isquêmicos podem contribuir significativamente.

TEORIAS DA ETIOLOGIA DA HIDROCEFALIA PÓS HEMORRAGIA

- Dandy e Blackfan realizaram uma pesquisa sobre hidrocefalia. Nesse estudo, eles reproduziram a hidrocefalia obstruindo o aqueduto cerebral em cães com uma esponja, levando à hipótese de que a hidrocefalia resulta como um desequilíbrio entre a produção e a depuração do LCR.
- Em seu sistema de classificação original, eles definiram a hidrocefalia não comunicante como hidrocefalia devido a uma obstrução evidente no sistema ventricular, como uma lesão de massa ou estenose do aqueduto.
- Em contrapartida, a hidrocefalia comunicante foi definida como ventriculomegalia sem a presença de lesão obstrutiva, resultando em aumento de todos os quatro ventrículos.

Figura 1

TEORIAS DA ETIOLOGIA DA HIDROCEFALIA PÓS HEMORRAGIA



- **Fig.1.** O desequilíbrio na produção/drenagem do LCR induz hidrocefalia. Após HIV, a drenagem do LCR é prejudicada devido à inflamação nas leptomeninges e provavelmente causa de alterações na pulsatilidade cerebral.

- A hipersecreção do LCR ocorre principalmente no plexo coróide, com possível ruptura da barreira sangue-LCR e regulação positiva dos AQPs (aquaporinas), da hemorragia intraventricular e LCR

TEORIAS DA ETIOLOGIA DA HIDROCEFALIA PÓS HEMORRAGIA

- Por muitos anos, o foco principal da pesquisa de HPH tem sido a redução da absorção do LCR, em particular, devido à obstrução das vilosidades aracnóides e granulações de componentes sanguíneos.
- Granulações aracnóides como local primário de absorção do LCR foram propostas por Dandy em 1919, usando seu modelo experimental de hidrocefalia, usando tinta da Índia em modelos animais. No entanto, existem vários problemas com este modelo; bebês prematuros, que constituem a maioria dos neonatos com HPH, não apresentam granulações aracnóides até o termo e animais como roedores não apresentam granulações aracnóides e têm muito poucas vilosidades aracnóides.
- Estudos extensos demonstraram que existem vários locais de absorção do LCR ao longo dos nervos cranianos (incluindo olfatórios e ópticos) e nervos espinhais até o sistema linfático e um sistema linfático meníngeo recentemente descrito.
- As granulações / vilosidades aracnóides podem ser uma “válvula de segurança” quando a pressão do LCR está elevada. Há um crescente conjunto de evidências de que a inflamação desempenha um papel importante na HPH, especialmente na HPH neonatal, impactando a depuração do LCR.

TEORIAS DA ETIOLOGIA DA HIDROCEFALIA PÓS HEMORRAGIA

- Na mesma linha de redução na absorção do LCR, danos ou fibrose do epêndima podem contribuir para a HPH. O epêndima é uma camada epitelial com cílios móveis, cílios primários e microvilosidades.
- Acredita - se que os cílios na superfície celular direcionem o fluxo do LCR e modelos genéticos de disfunção ciliar têm sido associados à hidrocefalia. Danos ao epêndima diretamente através de hemoderivados ou aumento da pressão intracraniana podem levar à descontinuidade da superfície, gliose e cicatrizes.
- Estudos patológicos post-mortem de bebês com HIV e HPH encontraram redução nas células endimárias ciliadas e adesão defeituosa entre as células associadas à dinâmica alterada do LCR.
- Após HIV, em um modelo de rato, foram observados marcadores inflamatórios aumentados na camada endimária danificada, bem como aumento da permeabilidade a proteínas como IgG.

TEORIAS DA ETIOLOGIA DA HIDROCEFALIA PÓS HEMORRAGIA

- Como as células ependimárias têm capacidade de regeneração questionável, a lesão ependimária pode ter efeitos duradouros. A contribuição exata do dano ependimário / ciliar para a HPH, se houver, é desconhecida.
- A maior parte da produção de LCR ocorre no plexo coróide com uma fração produzida através do fluxo barreira hematoencefálica e do epêndima ventricular.
- A forma como a secreção do LCR e os mecanismos subjacentes são alterados durante o desenvolvimento é uma área relativamente pouco estudada.
- Isto foi destacado recentemente pelo estudo de Xu et al, alterações no desenvolvimento do plexo coróide podem desempenhar um papel significativamente diferente na hidrocefalia entre as populações pediátrica e adulta.

FATORES DESENCADEANTES DE INFLAMAÇÃO APÓS HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

- Após a HIV, os eritrócitos, um componente importante do sangue, são liberados no sistema ventricular. Quando essas células lisam, seus componentes potencialmente neurotóxicos são liberados no LCR.
- Esses componentes incluem hemoglobina (Hb), ferro, peroxirredoxina-2 (Prx2) e anidrase carbônica-1. Esses componentes, juntamente com as proteínas plasmáticas, incluindo a trombina, podem causar inflamação, contribuindo para lesão cerebral secundária e possivelmente HPH, como visto nos modelos de HIV.

FIGURA 2

FATORES DESENCADEANTES DE INFLAMAÇÃO APÓS HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

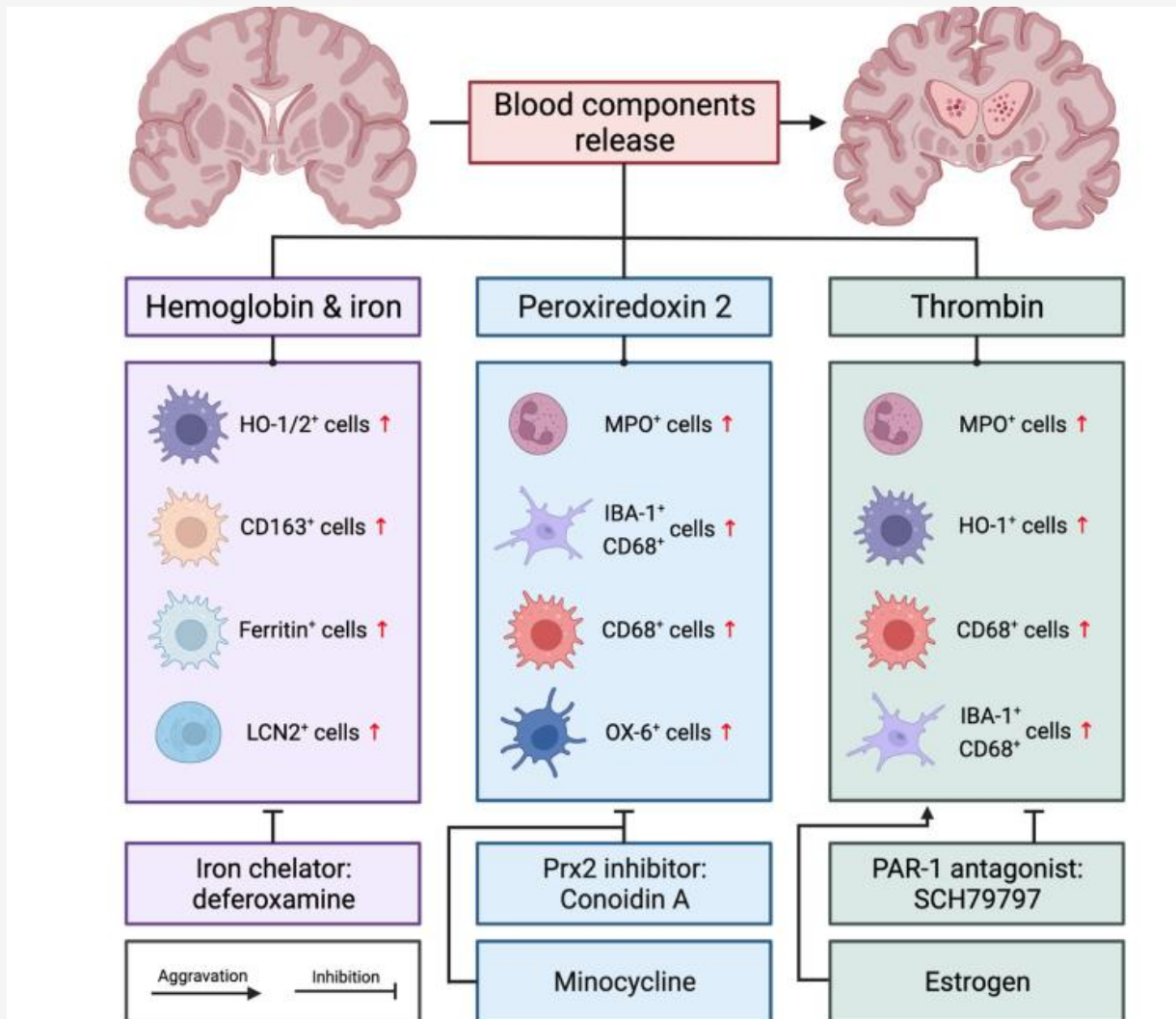


Fig. 2. A liberação de componentes sanguíneos desencadeia neuroinflamação e contribui para a hidrocefalia subsequente. A hemoglobina e seu metabólito primário ferro, peroxirredoxina 2 e trombina podem induzir hidrocefalia por meio de macrófagos ativados pró-inflamatórios (células CD68⁺ vermelhas)/microglia residente (células CD68⁺ azuis), células epiplaxiais (OX6⁺) e granulócitos (MPO⁺). O bloqueio da atividade dos componentes sanguíneos reduz a neuroinflamação e alivia a hidrocefalia pós-hemorragica. O estrogênio pode exacerbar a lesão cerebral mediada pela trombina e agravar a hidrocefalia.

COMPONENTES ERITROCITÁRIOS, Hb/Ferro e Prx-2

- A Hb dos eritrócitos lisados é um potente ativador da inflamação. A Hb livre se dissocia em seus dímeros alfa e beta, que são então eliminados pela haptoglobina (Hp). Embora os níveis normais de Hp no LCR sejam muito baixos, alguns entrarão no cérebro com a hemorragia inicial.
- O ferro liberado pela degradação da Hb pode causar danos oxidativos aos tecidos próximos através das reações de Fenton. Isso foi demonstrado em modelos animais de HIV.
- O acúmulo de ferro foi correlacionado com dilatação do ventrículo lateral, edema cerebral, degeneração neuronal nos gânglios da base e diminuição da função motora a longo prazo em um modelo de rato com HIV.
- A lesão cerebral mediada por Hb e ferro após hemorragia é amplamente apoiada pela literatura.

COMPONENTES ERITROCITÁRIOS, Hb/Ferro e Prx-2

- A Hb e o ferro também parecem estar envolvidos no mecanismo de desenvolvimento da HPH em modelos neonatais. Em um modelo de rato neonatal com HMG - HIV, a injeção intraventricular de Hb e Ferro resultou em tamanho ventricular significativamente maior em comparação com o LCR artificial. Em contraste, a injeção de protoporfirina IX, o precursor do heme sem ferro, não aumentou o tamanho ventricular em comparação com o LCR artificial.
- Esse estudo demonstrou que o ferro era o componente necessário da Hb para induzir ventriculomegalia.
- A importância da Hb e do ferro na HPH não se restringe aos modelos animais. Um pequeno estudo de bebês com HPH descobriu que 75% tinham ferro não ligado a proteínas no LCR.

COMPONENTES ERITROCITÁRIOS, Hb/Ferro e Prx-2

- Além disso, um recente estudo multicêntrico prospectivo examinou bebês com GMH-IVH e HPH que foram submetidos à derivação temporária ou permanente do LCR.
- O LCR foi analisado quanto a componentes da via do metabolismo do ferro. Houve uma redução nos níveis de hemoglobina, ferro, bilirrubina total e ferritina no LCR, bem como um aumento nos níveis de hemopexina, um eliminador de heme, entre o momento da derivação temporária e permanente do LCR.

COMPONENTES ERITROCITÁRIOS, Hb/Ferro e Prx-2

- Os neonatos com níveis mais elevados de ferritina no LCR no momento da derivação permanente do LCR tinham maior probabilidade de aumento do ventricular e aqueles com maior concentração de hemopexina tinham maior probabilidade de ter tamanho ventricular menor.
- Uma redução maior nos níveis de ferritina entre a derivação temporária e permanente do LCR foi associada a melhores resultados funcionais. Os autores propuseram que componentes da via do metabolismo do ferro podem influenciar o desenvolvimento de HPH e podem ser prognósticos do resultado funcional.

COMPONENTES ERITROCITÁRIOS, Hb/Ferro e Prx-2

- A hemoglobina não é o único fator inflamatório potencial dentro dos eritrócitos. A peroxirredoxina-2 (Prx2) é a terceira proteína mais prevalente nos glóbulos vermelhos e, após liberação no ambiente extracelular, é um potente fator pró-inflamatório. Descobriu-se que os níveis de proteína Prx2 estavam elevados na zona periventricular 1 hora após a HIV.
- A administração intraventricular de Prx2 causou hidrocefalia, bem como danos endodimários e ativação de macrófagos. A co-injeção de um inibidor de PRX2 demonstrou uma redução significativa no tamanho ventricular, dano endodimário e acúmulo de células inflamatórias.
- Os efeitos do Prx2 em relação ao HPH merecem uma investigação mais aprofundada.

TROMBINA

- Após a hemorragia, a cascata de coagulação é prontamente ativada. A trombina, ou fator IIa, é uma serina protease que induz a coagulação sanguínea pela clivagem do fibrinogênio em fibrina. A própria trombina é um potente ativador da inflamação por isquemia (da geração de trombos), diretamente através de receptores ativados por protease (PAR) ou indiretamente através do recrutamento de leucócitos.
- Experimentalmente, a injeção de sangue heparinizado nos ventrículos reduziu o risco de hidrocefalia em comparação com o sangue total, indicando que um componente da cascata de coagulação pode desempenhar um papel no desenvolvimento de HPH.
- Um estudo recente revelou que os neutrófilos foram fortemente recrutados no plexo coróide, bem como na zona periventricular em um modelo de hidrocefalia induzida por trombina, dando evidências de que os neutrófilos estão profundamente envolvidos na lesão mediada pela trombina. Mais estudos e intervenções sobre neutrófilos no modelo de trombina são necessários.

ATIVACÃO E MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGO

- Um modelo de rato GMH-IVH neonatal, onde o CD36 foi esgotado pelo siRNA, mostrou uma redução na depuração do hematoma. O receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ) é um regulador positivo de CD36.
- Usando o mesmo modelo GMH-IVH de rato neonatal, a estimulação do PPAR- γ melhorou a resolução do hematoma, reduziu a perda de substância branca, a dilatação ventricular e melhorou os resultados funcionais. A estimulação com PPAR- γ aumentou o número de microglia positiva para CD206 ou ativada por M2 na região peri hematoma.
- Não apenas o aumento da depuração do hematoma melhorou a ventriculomegalia, o edema cerebral e os resultados funcionais, mas a redução da depuração do hematoma piorou esses resultados, o que sugere que a melhoria da depuração do hematoma poderia ser um alvo terapêutico para IVH e PHH.

ATIVACÃO E MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGO

- Pode haver uma importância temporal e regional na ativação de macrófagos. Os pesquisadores têm se interessado em aprender o mecanismo de lesão preferencial da substância branca após HIV e HPH.
- O aumento da presença de micróglia / macrófagos na substância branca periventricular foi observado após HIV em vários modelos animais. Em um modelo de filhote de rato com GMH-IVH, houve um aumento significativo no número de macrófagos na substância branca periventricular às 3 e 24 horas após a IVH. Um aumento semelhante às 3 e 24 horas não estava presente na substância cinzenta.
- Compreender o papel dos macrófagos do epiplexo do plexo coróide (células de Kolmer) no desenvolvimento da HPH é uma nova área de pesquisa. Os macrófagos epiplexos são células no lado ventricular (apical) do plexo coróide e acredita-se que atuem como células apresentadoras de antígenos.

ATIVAÇÃO E MIGRAÇÃO DE MACRÓFAGO

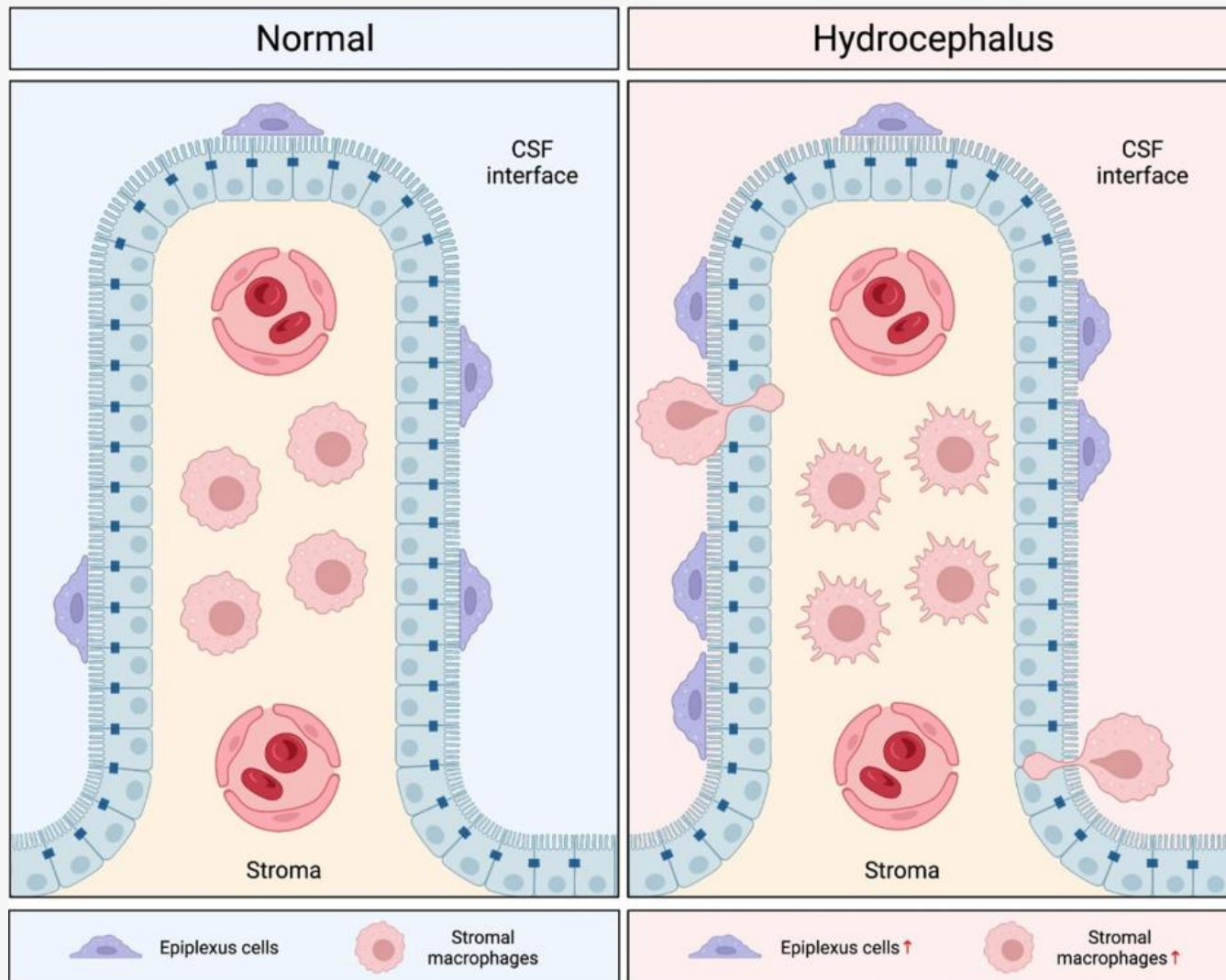


Fig.3. As células do epíplexo de Kolmer e os macrófagos do estroma desempenham um papel crucial na gênese da hidrocefalia pós-hemorragica.

A ativação e a regulação positiva das células do epíplexo e dos macrófagos do estroma contribuem para a neuroinflamação e a hidrocefalia.

Além disso, os macrófagos residentes no estroma tendem a mover-se para a superfície apical do plexo coróide após a estimulação da lesão.

CITOCINAS, QUIMIOCINAS E FATORES DE TRANSCRIÇÃO

- As citocinas inflamatórias também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de HPH e na lesão cerebral após HIV. Cada citocina atua de maneira diferente, mas como um grupo, as citocinas e as quimiocinas aumentam a permeabilidade vascular, promovem a formação de edema cerebral, recrutam leucócitos e podem ter efeitos neurotóxicos diretos.
- Observou-se que recém nascidos com GMH-HIV apresentam marcadores inflamatórios elevados no LCR, como o TNF- α , que em um estudo foi fortemente correlacionado com os níveis totais de heme no LCR. Estes dados apoiaram a associação entre resposta inflamatória e gravidade da HIV, bem como citocinas como potencial alvo terapêutico.

CITOCINAS, QUIMIOCINAS E FATORES DE TRANSCRIÇÃO

- As citocinas não atuam apenas no aumento da inflamação, mas também promovem a fibrose das leptomeninges e das granulações aracnóides, bem como a deposição de proteínas no tecido periventricular, contribuindo para a HPH.
- Vários estudos em animais e humanos demonstraram aumento da expressão de TGF- β 1 (fator de crescimento transformador) após HIV, especialmente em animais que desenvolveram HPH. O TGF- β 1 não foi aumentado apenas no LCR, mas também nas células aracnóides, epêndima e camadas subependimárias, indicando que esses tecidos estavam em risco de potencial deposição de proteínas.
- Os antagonistas do TGF- β 1, como a decorina, reduziram o risco de hidrocefalia crônica e melhoraram os resultados comportamentais em um modelo de hidrocefalia comunicante adquirida em ratos. A fibrose mediada por TGF- β 1 pode desempenhar um papel no desenvolvimento de HPH após HIV.

COMPLEMENTO

- O papel da cascata do complemento na HIV e na HPH é muito pouco estudado. Todos os mecanismos potenciais são extrapolados da pesquisa de ICH e HAS. A cascata do complemento faz parte do sistema imunológico inato e tem sido implicada em diversas doenças neurológicas.

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

- Embora esta revisão tenha se concentrado em eventos inflamatórios iniciados pela HIV no cérebro, deve-se notar que as alterações inflamatórias sistêmicas são um foco crescente em outras formas de acidente vascular cerebral, e particularmente na isquemia cerebral.
- Com a isquemia, os sinais do cérebro danificado podem levar à ativação do sistema imunológico sistêmico seguido de imunossupressão. Este último pode tornar os pacientes mais suscetíveis à infecção. Há necessidade de estudos que examinem o efeito da HIV no sistema imunológico sistêmico.

LIMITAÇÕES

- Há uma série de limitações nesta revisão. Esta não foi uma revisão sistemática e, portanto, não seguiu estritamente as diretrizes do PRISMA. Esta revisão concentrou-se principalmente na inflamação dentro do ventrículo, plexo coróide e tecido periventricular. Uma revisão completa da inflamação leptomeníngea não foi abordada.

CONCLUSÃO

- A HIV é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em neonatos. HPH causa danos adicionais ao cérebro. A fisiopatologia da HPH não é bem compreendida.
- Atualmente, o manejo da HPH limita-se à derivação temporária ou permanente do LCR. A obstrução das granulações aracnóides como a única causa da HPH está caindo em desuso à medida que o papel emergente de outros contribuintes importantes, como a absorção linfática/glinfática e a neuroinflamação, vem à tona.
- Inflamação mediada por ferro, peroxiredorina, trombina, ativação de macrófagos, citocinas, e complemento parecem contribuir para lesões cerebrais subsequentes, edema e, em última instância, HPH.
- À medida que melhora a compreensão da inflamação após HIV, novos alvos terapêuticos interessantes serão obtidos.

ABSTRACT

Intraventricular hemorrhage (IVH) is a significant cause of morbidity and mortality in both neonatal and adult populations. IVH not only causes immediate damage to surrounding structures by way of mass effect and elevated intracranial pressure; the subsequent inflammation causes additional brain injury and edema. Of those neonates who experience severe IVH, 25–30% will go on to develop post-hemorrhagic hydrocephalus (PHH). PHH places neonates and adults at risk for white matter injury, seizures, and death. Unfortunately, the molecular determinants of PHH are not well understood. Within the past decade an emphasis has been placed on neuroinflammation in IVH and PHH. More information has come to light regarding inflammation-induced fibrosis and cerebrospinal fluid hypersecretion in response to IVH. The aim of this review is to discuss the role of neuroinflammation involving clot-derived neuro-inflammatory factors including hemoglobin/iron, peroxiredoxin-2 and thrombin, as well as macrophages/microglia, cytokines and complement in the development of PHH. Understanding the mechanisms of neuroinflammation after IVH may highlight potential novel therapeutic targets for PHH.

RESUMO

A hemorragia intraventricular (IVH) é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em populações neonatais e adultas. A HIV não causa apenas danos imediatos às estruturas circundantes por meio de efeito de massa e pressão intracraniana elevada; a inflamação subsequente causa lesões cerebrais e edema adicionais. Dos neonatos que apresentam HIV grave, 25–30% desenvolverão hidrocefalia pós-hemorrágica (PHH). A HPH coloca neonatos e adultos em risco de lesões na substância branca, convulsões e morte. Infelizmente, os determinantes moleculares da PHH não são bem compreendidos. Na última década, uma ênfase foi colocada na neuroinflamação na HIV e HPH. Mais informações surgiram sobre fibrose induzida por inflamação e hipersecreção de líquido cefalorraquidiano em resposta à HIV. O objetivo desta revisão é discutir o papel da neuroinflamação envolvendo fatores neuroinflamatórios derivados de coágulos, incluindo hemoglobina/ferro, peroxirredoxina-2 e trombina, bem como macrófagos/microglia, citocinas e complemento no desenvolvimento de HPH. A compreensão dos mecanismos de neuroinflamação após HIV pode destacar potenciais novos alvos terapêuticos para HPH.

REFERENCES

Consultem no artigo original **GRATIS!**

NOTA DO EDITOR DA PÁGINA NEONATAL

WWW.PAULOMARGOTTO.COM.BR, DR. PAULO R. MARGOTTO.

CONSULTEM TAMBÉM! ESTUDAND JUNTOS!



**DRS. GISLAINE, LETÍCIA, MARTA, PAULO R. MARGOTTO, ADRIANA
E PATRÍCIA (11/3/2024)**

NEUROSSONOGRAFIA NEONATAL-compartilhando imagens: HIDROCEFALIA-DVP-INFECÇÃO

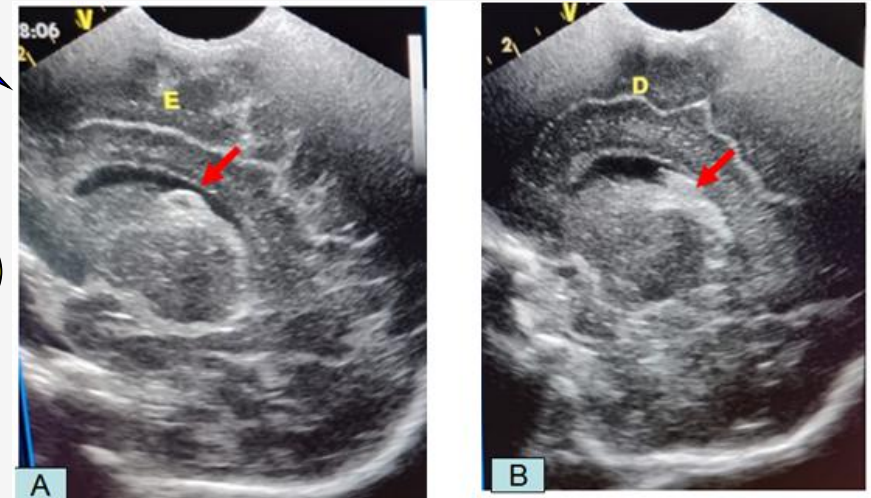


PAULO R. MARGOTTO

Recém-nascido (RN) de **31 sem+6 dias**, 1800g, AIG. Nasceu em regulares condições de vitalidade, hipotônico, cianótico e choro fraco. Apgar de 6 e 7 (1 m e 5 min, respectivamente). Necessitou de 2 ciclos de VPP, com melhora da cor e tônus, evoluindo pra desconforto respiratório e gemência, sendo colocado em CPAP nasal. Evoluiu com quando de doença da membrana hialina, sendo necessário intubação e realização de surfactante pulmonar. Ecocardiograma mostrou canal arterial (3,5mm) hemodinamicamente significativo, sendo indicado **tratamento medicamentoso** (ibuprofeno oral).

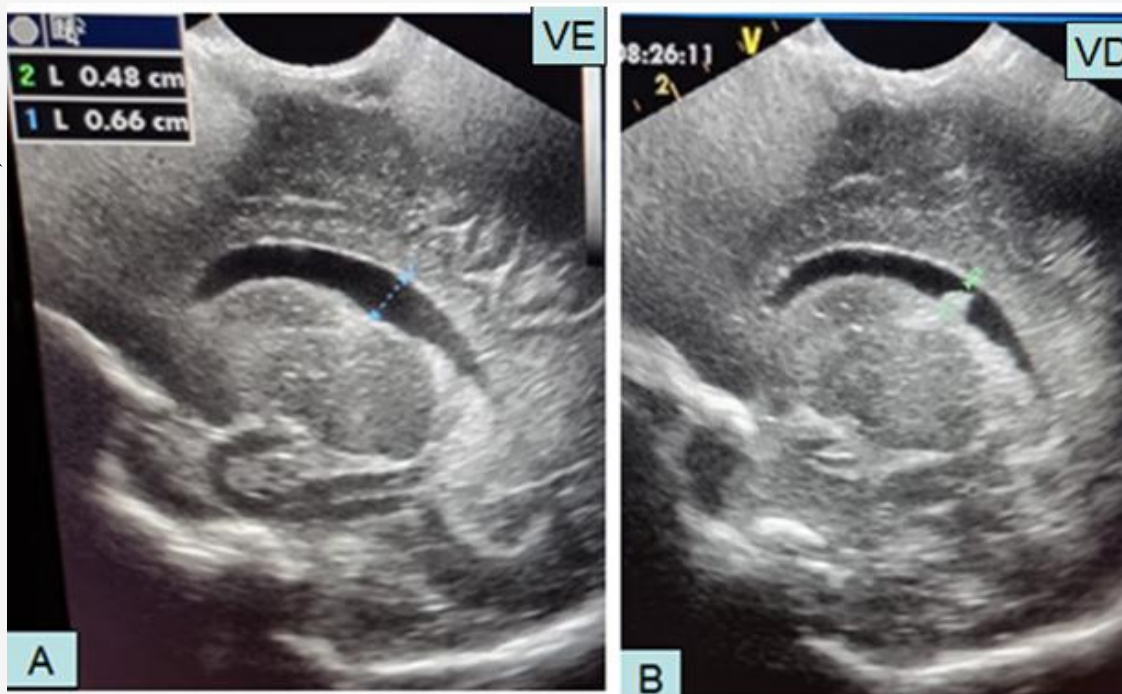
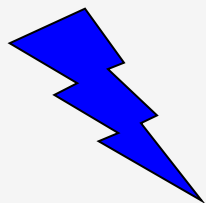
-**Aos 7 dias de vida, o US (ultrassom)** mostrou (A) cisto subependimário a esquerda (hemorragia periventricular) (seta) e (B) hemorragia intraventricular grau II a direita (seta), além de aumento de ecogenicidade periventricular. IR (índice de resistência)=0,77. Rever com 7 dias.

**LEVE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
EVOLUIU
COM GRAVE HIDROCEFALIA!**



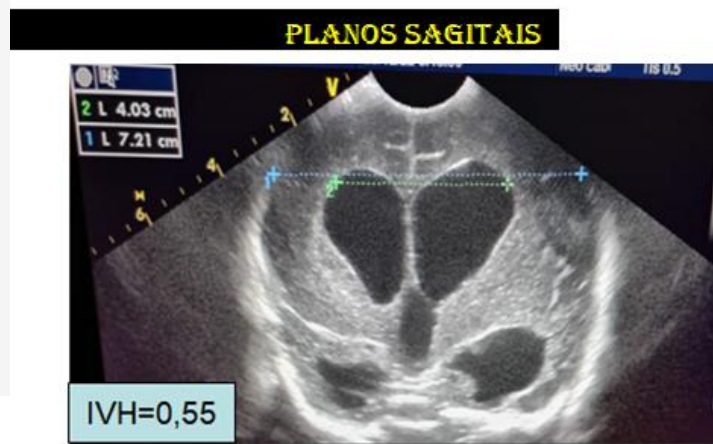
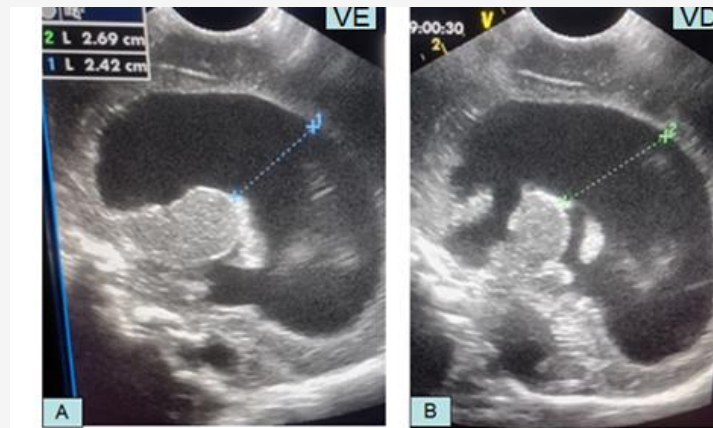
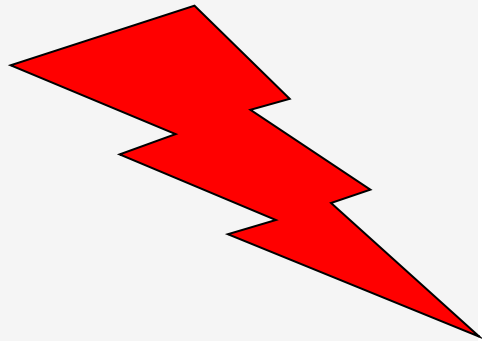
PLANOS SAGITAIS

-Aos **14 dias de vida** US mostrou leve dilatação biventricular (VE=6,6 mm e VD=4,8 mm) com resolução do cisto subependimário à esquerda e coágulo em resolução em VD, além de hiperecogenicidade periventricular. IR=0,70. Rever com 14 dias



PLANOS SAGITAIS

-**Aos 28 dias** de vida US mostrou aumento significativo dos ventrículos cerebrais (B)(**VD=26,9 mm**) e (A) (**VE=24,2 mm**) e persistência da hiperecogenicidade periventricular. **Índice ventrículo-hemisférico-IVH- (4,03/7,21) de 0,55**. IR=0,88 (sem sinais de hipertensão intracraniana pela compressão da fontanela, segundo Taylor e Madsen). Solicitado avaliação neurocirúrgica.



-**Ressonância magnética (RM)** mostrou: acentuada hidrocefalia comunicante com apagamento de sulcos corticais cerebrais. Ampla abertura dos forames de Luschka e alargamento das cisternas pontocerebelares, com líquido coletado fazendo compressão sobre o bulbo e o cerebelo. Ventriculomegalia severa, tetraventricular, com expansão a nível de cisterna do ânulo ponto cerebelar. Marcada redução volumétrica da substância branca periventricular com lesões císticas parietal e occipital esquerda, achados de leucomalácia periventricular. Estigmas no SWI (Imagem Pondera em Susceptibilidade) sugestivos de sangramentos intraventriculares prévios

Aos 34 dias de vida, RN foi submetido à derivação ventrículo-peritoneal de pressão programável Codmann-perfil Micro. Evoluiu com complicações: meningite (***Serratia marcescens***), abscesso cerebral, sepse neonatal fúngica (***Candida parapsilosis***).

PATOGÊNESE DO HIDROCÉFALO-PÓS-HEMORRÁGICO

- A patogênese molecular da hidrocefalia pós-hemorragica não é totalmente compreendida.
- O mecanismo pelo qual a hidrocefalia pós-hemorragica se desenvolve após hemorragia na matriz germinativa ou hemorragia intraventricular justifica uma investigação mais aprofundada.
- Mecanismos relatados anteriormente incluem obstrução do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) no aqueduto cerebral ou no 4º ventrículo, comprometimento da reabsorção do LCR por aumento da produção de matriz extracelular em todo o sistema cerebroventricular, aumento da expressão genética de proteínas da matriz extracelular, como fibronectina e colágeno e aumento de ferro levando à geração de radicais hidroxilas e dano oxidativo com morte neuronal (os quelantes de ferro demonstraram atenuar a dilatação ventricular e a lesão cerebral).

-**Devido ao pobre desenvolvimento das granulações aracnóides no período pré-natal**, parece que uma via alternativa linfática, perivascular e veias na dura possam estar envolvidas. É possível que fatores de crescimento tais como o fator-beta 1 (está elevado nos LCR após a hemorragia intraventricular, sendo mais alta nos pacientes que necessitaram de derivação), juntamente com outros fatores presentes no LCR como consequência da hemorragia, tais como a trombina, promovam o crescimento de tecido conectivo dentro das leptomeninges, levando a uma aracnoidite e contribuindo para a redução da absorção do LCR.

-Um fator contribuinte pode ser a **ineficiente fibrinólise** do líquido cefalorraquidiano devido aos **baixos níveis de plasminogênio e altos níveis de inibidor do ativador de plasminogênio**.

-Outros mecanismos propostos de hidrocefalia pós-hemorragica incluem fibrose de granulações aracnóides e meninges, bem como gliose subependimária, que em combinação prejudicam a reabsorção do LCR.

-Aproximadamente **um terço dos bebês prematuros com HIV desenvolve hidrocefalia pós-hemorragica**, que está associada a resultados neurológicos ruins.

-Assim, **o monitoramento seriado pelo ultrassom cerebral do tamanho ventricular e da evolução da hemorragia intraventricular é necessário para orientar a intervenção médica ou cirúrgica oportuna, muitas vezes na forma de colocação de cateter de derivação ventricular para desviar o excesso de LCR no cérebro**

A **intervenção tardia pode causar pressão intracraniana elevada e isquemia cerebral**, levando potencialmente a danos cerebrais permanentes e atraso grave no desenvolvimento a longo prazo.

A **lesão da substância branca periventricular é provavelmente exacerbada pela isquemia** devido à aumento da pressão intracraniana e compressão do parênquima, pelo estresse oxidativo devido à geração de radicais livres e pela ação de citoxinas inflamatórias.

Existe uma correlação negativa significativa entre a extensão da dilatação ventricular e a espessura do corpo caloso e do córtex frontal. O **desenvolvimento de hidrocefalia está associada a uma redução média da espessura do corpo caloso de 48% e do córtex frontal de 31%**.

A perda de substância branca também é marcada na região periventricular lateral, onde a perda de mielina e axônios está associada a uma densidade reduzida de oligodendrócitos.

O dano à substância branca é responsável pela alta frequência de paralisia cerebral nesse grupo de bebês

Ocorre também perda da substância cinzenta

OBRIGADA!



**DRS. V ITÓRIA, GISLAINE, PAULO R. MARGOTTO E PATRÍCIA
(UTI NEONATAL DO HOSPITAL SANTA LÚCIA SUL)**