

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL MACIÇA SUBMETIDA A TROMBÓLISE ENDOVASCULAR Num Adolescente com Síndrome Nefrótica

Paula COSTA, Luísa BISCOITO, Marisa VIEIRA, Mónica MARÇAL, Cristina CAMILO,
Lia NETO, Francisco ABECASIS, Margarida ALMEIDA, Manuela CORREIA

RESUMO

A trombose dos seios venosos durais é uma patologia rara mas potencialmente grave em idade pediátrica.

Apresenta-se o caso de um adolescente com síndrome nefrótica diagnosticada aos cinco meses de idade, corticodependente e medicado com ciclosporina A.

No contexto de recidiva de síndrome nefrótica desenvolveu quadro de cefaleia, vómitos e hipertensão intracraniana grave, com evolução para estado de mal convulsivo. Nos exames imagiológicos constatou-se trombose venosa cerebral de todos os seios venosos com ausência de drenagem venosa.

Foi instituída terapêutica trombolítica endovascular com activador do plasminogénio tecidual recombinante, verificando-se repermeabilização dos seios venosos.

A evolução foi favorável, sem défices neurológicos residuais.

No caso apresentado a intervenção neurorradiológica precoce foi crucial permitindo uma recuperação neurológica total num adolescente cujo prognóstico era muito desfavorável.

SUMMARY

ENDOVASCULAR THROMBOLYSIS FOR MASSIVE CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

In a Teenager with Nephrotic Syndrome

Cerebral venous thrombosis is a rare but potentially severe condition in children. We present the case of a teenager with corticoid-dependent nephrotic syndrome diagnosed at five months of age and treated with cyclosporine A. In the context of recurrence of nephrotic syndrome he presented with headache, vomiting and severe intracranial hypertension. While the raised intracranial pressure and the status epilepticus were controlled, the brain imaging revealed venous thrombosis of all venous sinuses, with absence of venous drainage. He was submitted to local thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator, with recanalization of the venous sinuses. The outcome was favourable, without neurological deficits. In this case, the early radiologic intervention was crucial, enabling a full neurological recovery, in a teenager whose initial prognosis was very poor.

P.C., L.B., M.V., M.M., C.C.,
L.N., F.A., M.A., M.C.: Unida-
dade de Cuidados Intensivos
Pediátricos e Unidade de Ne-
frologia Pediátrica. Departame-
nto da Criança e da Famí-
lia. Serviço de Imagiologia
Neurológica. Hospital Santa
Maria. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica na criança está associada a um estado de hipercoagulabilidade e complicações tromboembólicas. A trombose venosa dos seios durais no contexto de síndrome nefrótica é uma complicação rara e grave, com poucos casos descritos na literatura^{1,2}.

Descreve-se um caso de trombose venosa cerebral maciça potencialmente fatal num adolescente de 14 anos, em que a realização de trombólise endovascular foi crucial para o sucesso terapêutico.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 anos, sexo masculino, com primeiro episódio de síndrome nefrótica aos cinco meses de idade, com caracterização histológica de lesões mínimas e que se manteve corticossensível e com recidivas raras até aos 11 anos de idade. Nesta altura, tendo-se constatado cortico-dependência, foi instituída terapêutica com ciclosporina A, mantendo-se subsequentemente em remissão da síndrome nefrótica e sem sinais de toxicidade da ciclosporina A na biópsia renal. Uma semana antes do internamento, por recidiva de proteinúria nefrótica, iniciou terapêutica com prednisolona (75 mg/dia, oral).

Seis horas antes do internamento iniciou cefaleia frontal intensa, sem outros sintomas acompanhantes. No hospital da área de residência foi instituída terapêutica analgésica com paracetamol por via endovenosa e subsequentemente transferido para o nosso hospital, para orientação diagnóstica e terapêutica. Na admissão estava assintomático, salientando-se ao exame objectivo a presença de edema palpebral e pré-tibial, sem outras alterações relevantes, designadamente sem sinais meníngeos ou neurológicos focais e com valores tensionais normais.

Analicamente destacava-se hemoglobina 16 gr/dL (V.R. 13-17,5g/dL), hematócrito 46% (V.R. 40-50%), plaquetas $212 \times 10^9/L$ (V.R. $150-450 \times 10^9/L$), ureia 76 mg/dL (V.R. 10-50mg/dL), creatinina 0,9 mg/dl (V.R. 0,7-1,2mg/dL), albumina sérica 2,3 g/dL (V.R. 3,4-4,8g/dL), colesterol total 225 mg/dL (V.R. < 189mg/dL) e triglicéridos 120 mg/dL (V.R. < 177mg/dL), sem alterações do ionograma.

Aproximadamente 12 horas após a admissão, reiniciou cefaleia súbita, sem resposta à terapêutica analgésica, acompanhada por vômitos, hipertensão arterial e bradicardia, pelo que foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Por uma rápida deterioração do estado de consciência foram instituídas medidas de controlo da hipertensão intracraniana, com hiperventilação e terapêutica hiperosmolar.



Fig. 1 – Sagittal T1 – Sinal isointenso no seio longitudinal superior trombosado (delimitado pelas setas). Edema das partes moles epicranianas

Após estabilização clínica, realizou tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE) e angiorressonância magnética (angio-RM). Durante a realização dos exames complementares de diagnóstico constatou-se mal convulsivo, o qual cedeu apenas após a indução de coma barbitúrico. Os exames imagiológicos revelaram trombose venosa extensa com oclusão do seio longitudinal superior, seio recto, tórcula, seios laterais e sigmóides até ao golfo das jugulares (figuras 1 e 2).

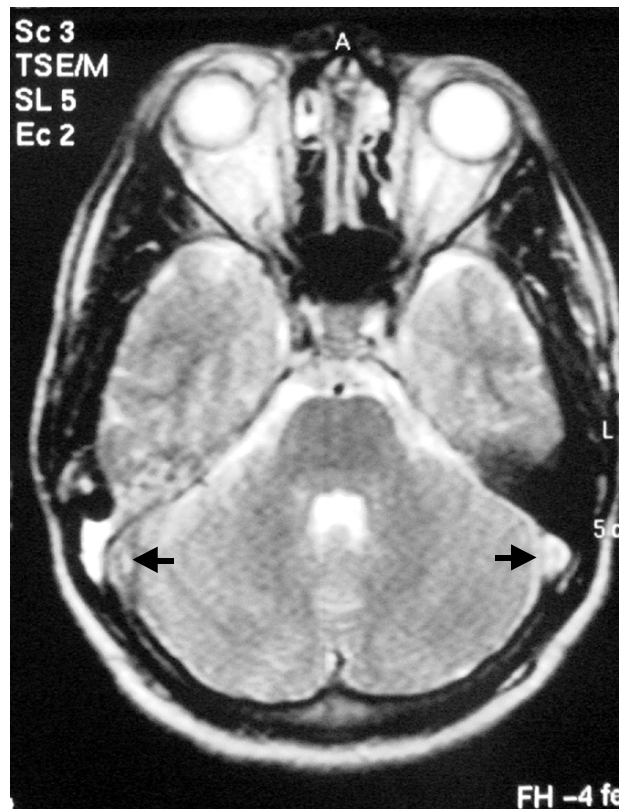


Fig. 2 – Axial T2 – Sinal hiperintenso nos seios laterais trombosados (setas)

Foi de imediato realizada angiografia cerebral, a qual evidenciou um grande atraso nos tempos arteriais e capilares, não se observando drenagem venosa de todo o território cerebral (figura 3).

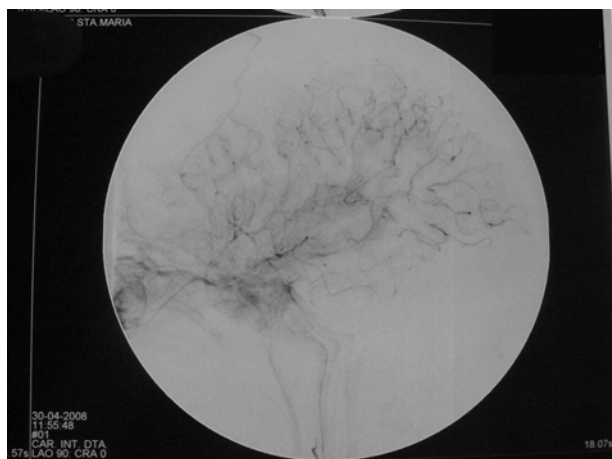


Fig. 3 – Angiografia Digital perfil – atraso marcado nos tempos capilares-venosos (imagem aos 35 segundos)

Após decisão multidisciplinar e consentimento informado dos pais, foi instituída terapêutica trombolítica local (figura 4) nos seios durais com activador do plasminogénio tecidual recombinante (30 mg), obtendo-se repermeabilização dos seios longitudinal superior, recto e seios laterais.



Fig. 4 – Angiografia Digital perfil – microcateter no seio recto. Trombo da tórçula

Subsequentemente foi instituída anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica. A TC-CE realizada 24 horas após a intervenção evidenciou melhoria do edema cerebral e pequena lesão isquémica na confluência temporo-occipito-parietal e na corona radiata direita, sem evidência de hematomas intracranianos.

O coma barbitúrico foi suspenso às 36 horas de internamento e o doente extubado ao terceiro dia. Inicialmente verificou-se lentificação psicomotora, discurso pobre e por vezes incoerente, sem défices motores e sem novos episódios de convulsão. Ao sexto dia de internamento foi transferido para a Unidade de Nefrologia Pediátrica, medicado com enoxaparina, fenitoína e prednisolona. No decurso do internamento constatou-se melhoria clínica global, associada a resolução da proteinúria nefrótica ao décimo dia de terapêutica com prednisolona.

Teve alta hospitalar ao décimo sétimo dia de internamento, sem alterações no exame neurológico, tendo sido entretanto suspensa a terapêutica com fenitoína, mantendo anticoagulação com enoxaparina. No plano nefrológico manteve remissão da proteinúria nefrótica sob terapêutica com micofenolato de mofetil (introduzido em substituição da ciclosporina A, tendo em conta a possível toxicidade vascular desta).

Durante o internamento foi efectuado estudo da coagulação e dos factores protrombóticos, destacando-se: elevação ligeira do doseamento do fibrinogénio (429 mg/dL, V.R. 200-400 mg/dL), do factor VIII (157%, V.R. 50-150%) e normalidade dos doseamentos de antitrombina III, proteína C, proteína S, plasminogénio, homocisteína e de lipoproteína (a). O estudo do anticoagulante lúpico, da resistência à proteína C activada e dos anticorpos antifosfolipídicos foi negativo. O estudo genético da trombofilia hereditária, o qual incluiu as pesquisas da mutação do factor V de Leiden, da variante da protrombina G20210A, das variantes da metileno-tetra-hidrofolato reductase (MTHFR), e da variante do inibidor do activador do plasminogénio (PAI), documentou homozigotia para a variante alélica MTHFR:c.677C>T e heterozigotia para a variante alélica PAI-1:-675G>A.

A ressonância magnética, realizada após um mês de acompanhamento, mostrou repermeabilização de todos os

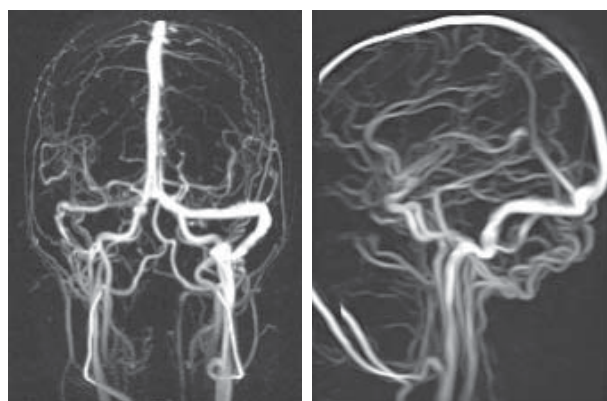


Fig. 5 – Angio-RM realizada um mês após o diagnóstico de trombose venosa cerebral, verificando-se repermeabilização dos seios durais

seios venosos (figura 5). Verificaram-se pequenos focos de enfarte isquémico corticais a nível parietal direito e cortical temporo-occipital externo também à direita.

DISCUSSÃO

A trombose dos seios cranianos é uma complicação rara da síndrome nefrótica, tendo sido 24 casos reportados na literatura²⁻⁵.

Na maioria dos casos descritos, a trombose é localizada ao seio longitudinal superior de forma isolada, por se tratar um sistema de drenagem de baixa pressão e pela ausência de válvulas⁶. Não foram previamente descritos casos de trombose com esta extensão, envolvendo todo o sistema de drenagem venosa superficial e profunda, incluindo os golfos jugulares e condicionando uma ausência completa de drenagem venosa cerebral.

A existência de sintomas ou sinais neurológicos numa criança com síndrome nefrótica, deverá levantar sempre a suspeita de trombose venosa cerebral. Cefaleia, vômitos, sinais neurológicos focais, convulsões e depressão do estado de consciência são as formas mais frequentes da sua apresentação.

Este doente teve uma apresentação fruste, com cefaleia ligeira como manifestação inicial, sem outra sintomatologia acompanhante e sem alterações de relevo no exame objetivo. De facto, a possibilidade de complicação trombótica venosa cerebral veio a ser considerada mais tarde quando surgiram outros sinais de hipertensão intracraniana.

A TC-CE constitui um bom método de detecção de trombose dos seios cerebrais, mas que se poderá associar-se a falsos negativos e subestimar a extensão da trombose. Por outro lado, a angio-RM, permite visualizar de forma mais precisa a extensão da trombose e existência de alterações parenquimatosas⁷, como se verificou.

Neste caso, os factores predisponentes a uma trombose tão extensa não estão suficientemente esclarecidos. As complicações trombóticas na síndrome nefrótica são reconhecidamente secundárias a um estado de hipercoagulabilidade que se pensa ser multifactorial, onde se destacam aumento dos factores protrombóticos (fibrinogénio, factor V, factor VIII), diminuição, por perda urinária, de factores anticoagulantes (antitrombina III, proteína C, proteína S), alterações na activação e agregação plaquetárias e hipalbuminemia inferior a 2 g/dl¹.

Dos casos publicados de trombose dos seios cerebrais associada à síndrome nefrótica, a complicação trombótica surgiu mais frequentemente na primeira recidiva, nos primeiros 6 meses de instalação da doença e nos casos com recidivas múltiplas². Este doente estava em re-

missão de síndrome nefrótica nos últimos três anos, sob terapêutica com ciclosporina A, não apresentava hipalbuminemia inferior a 2 g/dl nem diminuição dos factores anticoagulantes, e os factores protrombóticos estavam apenas ligeiramente elevados. A elevação da ureia e creatinina séricas na admissão poderiam ser indicativos de depleção intravascular como potencial factor desencadeante do quadro de trombose, apesar do papel da desidratação e subsequente hemoconcentração como factor predisponente à trombose venosa ser controverso⁸.

As trombofilias hereditárias estão frequentemente implicadas nos fenómenos trombóticos e deverão ser sempre excluídas na criança com síndrome nefrótica e trombose venosa cerebral. O doente descrito é portador em homozigotia da variante alélica MTHFR:c.677C>T, a qual, no entanto, só será valorizável se houver concomitantemente elevação dos valores de homocisteína⁹, o que não se verificou. É igualmente portador em heterozigotia da variante alélica PAI-1:-675G>A, não estando ainda esclarecida a associação entre a presença desta variante e o aumento de ocorrência de trombose venosa¹⁰.

As atitudes terapêuticas neste contexto clínico visam a permeabilização dos seios/veias ocluídas, a prevenção da propagação do trombo e a correcção do estado protrombótico subjacente¹¹. O tratamento preconizado é a anticoagulação, habitualmente com heparina de baixo peso molecular, sendo a trombólise endovascular dos seios durais reservada para casos com mau prognóstico em que não se verifica melhoria clínica com a terapêutica instituída¹¹. Em idade pediátrica estão descritos cinco casos de instituição terapêutica trombolítica endovascular, um dos quais em contexto de síndrome nefrótica^{12,13}. No presente caso, a gravidade e a extensão das lesões, com ausência completa de drenagem venosa cerebral e hipertensão intracraniana grave, justificaram o recurso a trombólise endovascular como terapêutica de primeira linha. Dada a ausência de ensaios clínicos relevantes em idade pediátrica¹¹, a decisão foi sustentada pelo parecer de uma equipa médica multidisciplinar (Intensivistas Pediátricos, Neuropediatras, Neurologistas e Neurorradiologistas) e aprovada pelos pais após consentimento informado.

A trombose dos seios cranianos está associada a morbilidade e mortalidade consideráveis (38% e 4% respectivamente)¹⁴. No entanto, os casos descritos de trombose dos seios durais no contexto de síndrome nefrótica tiveram boa evolução neurológica. O prognóstico favorável pode ser justificado pelo diagnóstico precoce dos fenómenos trombóticos nas crianças com síndrome nefrótica, que se reconhece terem factores predisponentes para trombose. Por outro lado, a maioria dos casos descritos evidenciava

envolvimento isolado do seio longitudinal superior, eventualmente associado a um prognóstico mais favorável¹⁴, o que não se verificou no caso descrito, no qual todo o sistema de drenagem venoso superficial e profundo estava envolvido.

Apesar da forma grave de apresentação, a evolução do presente caso foi muito favorável, sem evidência de défices neurológicos residuais. O diagnóstico atempado associado a um rápido acesso aos exames complementares de diagnóstico e à instituição de terapêutica trombolítica endovascular precoce, foram certamente decisivos para a resposta clínica.

CONCLUSÃO

Nas crianças com síndrome nefrótica a existência de sintomatologia neurológica deverá alertar sempre para a possibilidade de trombose venosa cerebral, possibilitando um diagnóstico e tratamento precoces.

A terapêutica com trombólise endovascular deverá ser considerada nos casos mais graves e sempre que haja uma obstrução significativa à drenagem venosa cerebral.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ZAFFANELLO M, FRANCHINI M: Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Haematology* 2007;12(1):69-73
2. FLUSS J, GEARY D, deVEBER G: Cerebral sinovenous thrombosis and idiopathic nephrotic syndrome in childhood: report of four new cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2006; 165(10):709-716
3. BALCI Y, TAVIL B, FIDAN G et al: Cerebral sinovenous thrombosis in a child with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr* 2007;166(7):757-8
4. FARAGOZA-CASARES P, GÓMEZ-FERNANDES T, ZATO-GÓMEZ MA et al: Superior sagittal sinus thrombosis and bilateral sixth-nerve palsy in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(5):753-5
5. KOMABA H, KADOUUCHI H, IGAKI N et al: Early detection and successful treatment of cerebral venous thrombosis associated with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2007;68(3):179-181
6. PAPACHRISTOU FT, PETRIDOU SH, PRINTZA NG et al: Superior sagittal sinus thrombosis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 32(4):282-4
7. SÉBIRE G, TABARKI B, SAUNDERS DE et al: Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128(3):477-489
8. SINGHAL R, BRIMBLE KS: Tromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Tromb Res* 2006; 118(3):397-407
9. WEISBERG IS, JACQUES PF, SELHUB J et al: The 1298A>C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis* 2001;156(2):409-415
10. BALTA G, ALTAY C, GURGEY A: PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol* 2002;71(2):89-93
11. FERRO J, CANHÃO P: Treatment and prognosis of cerebral venous thrombosis. Disponível em www.uptodate.com (acedido em 16 de Março de 2009)
12. MALLICK AA, SHARPLES PM, CALVERT SE et al: Cerebral venous sinus thrombosis: a case series including thrombolysis. *Arch Dis Child* 2009 Jun 24 [Epub ahead of print]
13. PÉREZ-DUEÑAS B, CAMBRA-LASAOSA FJ, NOGUERA-JULIÁN et al: Trombosis venosa cerebral en niña portadora de la mutación 20210G/A del gen de la protrombina, tratada mediante fibrinólisis local del seno sagital superior. *Rev Neur* 2001; 35(10):913-7
14. deVEBER G, ANDREW M, ADAMS C et al: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Eng J Med* 2001;345(6):417-423



Hospital Santa Maria. Lisboa