

Ronaldo Afonso Torres^{1,2}, Bruna Ribeiro Torres³,
Alessandra Soares Rocha de Castilho⁴,
Ronaldo Honorato⁵

Trombose de seios venosos em criança com síndrome nefrótica: relato de caso e revisão da literatura

Venous sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome: a case report and literature review

1. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica, Hospital Santa Isabel - Ubá (MG), Brasil.
2. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - Viçosa (MG), Brasil.
3. Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA - Juiz de Fora (MG), Brasil.
4. Serviço de Nefrologia Infantil, Hospital Santa Isabel - Ubá (MG), Brasil.
5. Serviço de Radiologia, Hospital Santa Isabel - Ubá (MG), Brasil.

RESUMO

A síndrome nefrótica associa-se a um estado de hipercoagulabilidade, apresentando risco aumentado de complicações tromboembólicas. A trombose dos seios venosos cerebrais é uma complicação rara da síndrome nefrótica, com poucos casos descritos na literatura, mas com diagnósticos cada vez mais frequentes. A verdadeira incidência pode estar subestimada, uma vez que muitos eventos são assintomáticos ou não são diagnosticados a tempo. Descrevemos aqui o caso de uma criança do sexo masculino, de 2 anos e 10 meses, com síndrome nefrótica, que apresentou, na evolução, cefaleia, crises epiléticas e rebaixamento sensorial,

com o diagnóstico de trombose do seio sagital superior e transversal. Foi realizada a revisão da literatura internacional por meio de estratégia de busca definida, nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, utilizando os termos “*nephrotic syndrome*” e “*cerebral sinovenous thrombosis*”. O diagnóstico de trombose venosa deve ser considerado em qualquer paciente com síndrome nefrótica que manifeste sinais e sintomas neurológicos, destacando que a suspeita clínica precoce tem relação com um desfecho favorável.

Descritores: Trombose dos seios intracranianos/etiologia; Trombose venosa; Síndrome nefrótica/complicações; Criança; Relatos de casos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 30 de junho de 2014
Aceito em 15 de Novembro de 2014

Autor correspondente:

Ronaldo Afonso Torres
Rua Frei Cornélio, 200 - Laurindo de Castro
CEP: 36500-000 - Ubá (MG), Brasil
E-mail: ronaldo.torres@ufv.br

Editor responsável: Werther Brunow de Carvalho

DOI: 10.5935/0103-507X.20140066

INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) associa-se a um estado de hipercoagulabilidade, devido ao aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio e de fatores V e VIII da coagulação, perda urinária de antitrombina III, alterações do sistema fibrinolítico, trombocitose e aumento da ativação e da agregação plaquetária. A incidência das complicações tromboembólicas em crianças com SN varia entre 2 e 5%, sendo menor do que entre adultos. Essa diferença é explicada pelas formas de SN nessas faixas etárias: entre adultos, predomina a nefropatia membranosa, forma mais associada a eventos tromboembólicos; entre crianças, predomina a SN por lesão mínima, que apresenta risco mais baixo de tais desfechos. A trombose pode ser venosa ou, menos frequentemente, na SN, arterial. Os vasos acometidos com maior frequência são a veia renal, a artéria pulmonar, as veias profundas dos membros inferiores, a veia cava inferior e a artéria femoral.⁽¹⁻⁷⁾

A discussão deste caso, associada à revisão da literatura internacional, por meio de estratégia de busca definida nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, utilizando dos termos “*nephrotic syndrome*” e “*cerebral sinovenous thrombosis*” enfatiza que o diagnóstico precoce é essencial para a instituição da terapia anticoagulante e para o bom prognóstico.

RELATO DE CASO

O presente relato foi autorizado pelos responsáveis através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Criança de 2 anos e 10 meses, branca, do sexo masculino, portadora de SN diagnosticada há 1 mês, em corticoterapia oral com prednisolona associada a diurético de alça (furosemida), foi recebida na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica do Hospital Santa Isabel, em Ubá (MG), proveniente do Serviço de Emergência. À admissão, apresentava-se com quadro de cefaleia, vômitos e diarreia líquida de evolução há 48 horas, evoluindo com rebaixamento do sensorio seguido por crise convulsiva tônico-clônica generalizada subentrante, de início no dia da internação. Mãe relatou uso recente de azitromicina para tratamento de infecção das vias aéreas superiores. Ao exame, encontrava-se hipocorada, com grau de hidratação limítrofe, hipertensão arterial, pupilas fotorreagentes, edema ++/4+, sem sinais de irritação meníngea. Foi instituído acesso venoso e iniciados difenil-hidantoína e infusão contínua de midazolam. Os exames laboratoriais revelaram leucocitose (leucócitos globais: $28.000/\text{mm}^3$), hipoalbuminemia (2,1g/dL), ionograma normal e proteína C reativa (PCR) de 25,9mg/dL (valor de referência: até 6mg/dL). Optou-se por coleta de líquido cefalorraquidiano, que evidenciou hiperproteinorquia (67mg/dL; valores de referência: 15 a 40mg/dL) e celularidade, citometria e glicorraquia normais. Realizada ressonância magnética cerebral, que revelou imagem compatível com trombose do seio sagital superior e do transverso, principalmente à esquerda (Figura 1). Os planos sagital, axial e coronal nas sequências T1, T2, T2* e Flair revelaram a presença de lesão hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 no interior do seio sagital superior e no seio transversos esquerdo, sendo tais achados sugestivos de trombose de tais seios. Não foi observada área de reforço patológico após injeção de contraste.

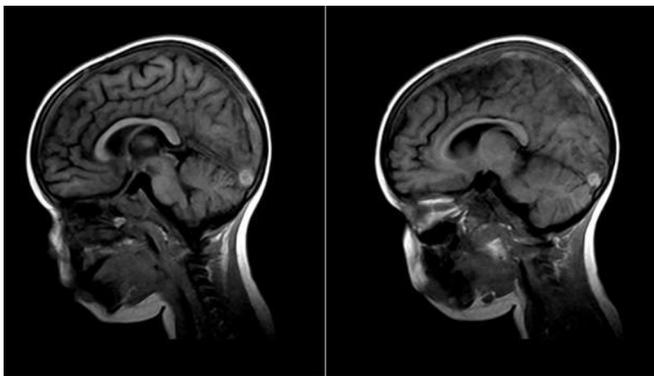


Figura 1 - Corte sagital em sequência ponderada T1.

Uma vez constatado o diagnóstico radiológico, o tratamento da trombose venosa cerebral (TVC) foi iniciado com infusão contínua de heparina intravenosa. O corticoide foi mantido e o diurético de alça, suspenso. O paciente necessitou de aumento gradativo de heparina, até a dose máxima de 35UI/kg/hora pelo pouco efeito sobre o tempo de tromboplastina parcial. Com a retirada do midazolam, foi observado olhar vago e midriático, sem sinais focais e nem perda da força muscular. Exame oftalmológico revelou papila óptica, com escavação fisiológica e discreto a moderado borramento das bordas, sendo este resultado compatível com papilite leve a moderada. Como exames de rotina evidenciaram manutenção da hipoalbuminemia e proteinúria maciça, iniciou-se captopril para minimizar a proteinúria e foram realizados três ciclos de pulsoterapia com metilprednisolona. Ocorreram inicialmente redução da proteinúria e aumento da albumina sérica com a pulsoterapia, porém com rápida recaída do quadro nefrótico. Com início de quadro de febre com calafrios, vômitos incoercíveis e cianose de extremidades, foram coletados novos exames, que demonstraram anemia (hemoglobina: 9,7g/dL; valores de referência: 11,5 a 13,5g/dL), leucocitose com desvio à esquerda ($19.600/\text{mm}^3$) e PCR de 23,1mg/L. Foi iniciado esquema antimicrobiano para infecção hospitalar com ceftazidima (150mg/kg/dia) e vancomicina (40mg/kg/dia), com melhora gradativa do quadro infeccioso. Como não houve evidência de melhora do quadro nefrótico, foi iniciada ciclofosfamida, havendo melhora da proteinúria e regressão do edema. Foi iniciado ainda fenobarbital e retirada da difenil-hidantoína de forma progressiva. O paciente recebeu alta do tratamento intensivo após 45 dias de internação, para acompanhamento ambulatorial pela nefrologia pediátrica e pela oftalmologia, por manter baixa acuidade visual. O paciente permaneceu sem recaídas do quadro nefrótico nos 8 meses que se seguiram à internação. Apresentou três recaídas após esse período e, a partir de então, proteinúria recorrente. O laudo histopatológico de biópsia renal foi compatível com lesão glomerular mínima. No momento, encontra-se com boa função renal, sem proteinúria. Do ponto de vista neurológico, apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado, sem alterações focais. Apresenta baixa acuidade visual, fazendo uso regular de óculos.

DISCUSSÃO

A SN, uma das doenças glomerulares que mais comumente afeta crianças, é classicamente definida por proteinúria maciça ($>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$), hipoalbuminemia ($<2,5\text{g}/\text{dL}$), edema generalizado e hiperlipidemia. As complicações da SN podem ocorrer como parte do curso da

doença ou como consequência do tratamento farmacológico. Dentre as complicações associadas à doença em si, a TVC é uma condição incomum, com relatos escassos e pequenas séries de casos descritos na literatura, particularmente entre crianças. Porém, o aumento de número de casos pode indicar que a SN teria sido subdiagnosticada no passado.⁽¹⁻¹⁰⁾

Considerando todas as etiologias possíveis, a TVC tem uma incidência de 0,67 casos por 100 mil crianças ao ano, ou seja, provavelmente é subestimada. A incidência exata de TVC associada a SN é desconhecida, mas parece representar entre 4,7 a 6% de todos os casos de TVC em crianças, excluindo os neonatos. A TVC corresponde à trombose de seios venosos intracranianos e de veias cerebrais, o que leva à drenagem venosa comprometida e, por conseguinte, à hipertensão intracraniana e/ou a infartos venosos. Por conta da apresentação clínica altamente variável e por ser relativamente incomum na faixa pediátrica, o diagnóstico é difícil, atrasado ou perdido em alguns casos. A baixa incidência contribui ainda para o pouco conhecimento da origem e fisiopatologia da TVC na faixa pediátrica. Os fatores predisponentes para TVC nessa faixa dependem da idade, sendo frequentemente múltiplos e diferentes daqueles relatados entre adultos. As infecções são os fatores mais comuns, tanto em recém-nascidos quanto em crianças mais velhas, seguidas pelos estados de hipercoagulabilidade e desidratação. A maioria dos casos resulta da combinação de fatores de risco protrombóticos, com ou sem condição clínica subjacente.^(2,10,11-17)

A SN é um fator de risco conhecido para tromboembolismo (TE) arterial ou venoso, e os pacientes com proteinúria grave têm risco 3,4 vezes maior de apresentar trombose venosa. O risco de trombose é maior no início da SN e durante as recidivas, devido à perda elevada de fatores de coagulação e à depleção aguda de volume intravascular durante essas fases da doença, bem como na SN corticorresistente quando comparada à SN corticossensível. A trombose pode ocorrer na SN em função de perda de proteínas envolvidas na inibição da hemostasia sistêmica, do aumento da síntese de fatores protrombóticos ou por ativação local do sistema hemostático glomerular. Os fatores predisponentes de TE na SN são os seguintes: anomalias na ativação e agregação plaquetária; ativação do sistema de coagulação, síntese aumentada dos fatores da coagulação V, VII, VIII, X, fator de von Willebrand, fibrinogênio, e acúmulo de α_2 -macroglobulina; redução de anticoagulantes endógenos (antitrombina III, proteína C e proteína S); diminuição da atividade do sistema fibrinolítico e o desequilíbrio do sistema de formação de plasma; mudanças no sistema glomerular hemostático; depleção do volume intravascular; e uso de diuréticos.^(1-4,6,7,9,11-15)

Considerando os fatores envolvidos na gênese do quadro tromboembólico, precisamos ter cautela em relação ao uso de diuréticos na SN, pois o mesmo potencializa a hipovolemia do paciente nefrótico, aumentando os riscos de TE. As manifestações clínicas da TVC são inespecíficas e variam de acordo com a faixa etária. A ocorrência de crises convulsivas (generalizadas ou focais) é a apresentação mais comum entre neonatos e crianças. Sinais focais e sintomas neurológicos, como diminuição do nível de consciência, náuseas e vômitos, déficit motor (hemiplegia e ataxia), cefaleia e alterações visuais (diplopia e papiledema), são mais comumente encontradas em crianças. Dentre os sintomas menos citados estão vertigem, sonolência, confusão e dor no pescoço. Como os sinais de TVC são inespecíficos, requer-se alto grau de suspeita clínica.^(2-4,8,10-14)

No caso relatado, o paciente apresentou os principais sinais e sintomas: convulsão, rebaixamento sensorial, cefaleia, vômitos e alterações visuais. A criança vinha em uso de furosemida oral associada à corticoterapia. É importante ter cuidados especiais ao usar diurético na SN, podendo este ser utilizado no tratamento sintomático do edema em portadores de anasarca volumosa que apresentem dificuldade respiratória, celulites refratárias ao tratamento com antimicrobiano e em algumas crianças corticorresistentes. Como o paciente do caso não apresentava essas situações, além da possível influência da droga na gênese da TVC, a furosemida foi suspensa.

A chave para diagnóstico neuroradiológico é um elevado índice de suspeita clínica ainda na fase aguda, de modo que a imagem é realizada no início, uma vez que os seios venosos podem sofrer recanalização. O sistema venoso superficial (SVS) é mais frequentemente envolvido do que o sistema venoso profundo (SVP), e os locais mais comuns de TVC são os seios sagital, transversal superior, sigmoide e seios retos. O menor envolvimento do SVP pode refletir a atual dificuldade no diagnóstico de TVC nesse sistema, o que pode exigir angiografia convencional. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de falta de fluxo nas veias cerebrais, com ou sem imagens típicas de infarto cerebral em exames de tomografia cerebral, sendo este, em geral, o primeiro exame de imagem realizado, ainda no atendimento de emergência. Trombos em veias cerebrais podem ser diretamente visualizados pela tomografia cerebral: a hiperdensidade inicial e transitória de um trombo (o chamado “fio de sinal”) é seguida por hipodensidade, produzindo um defeito de enchimento (o chamado “triângulo vazio” ou “sinal do delta vazio”). Imagens obtidas por ressonância magnética oferecem melhores detalhes da anatomia cerebral e de lesões parenquimatosas, e tornaram-se assim o método de escolha para o estabelecimento do diagnóstico de TVC.

Como o fluxo venoso cerebral e a drenagem do líquido cefalorraquidiano estão intrinsecamente relacionados, todos os casos de TVC implicam níveis variados de aumento da pressão intracraniana, por isso cefaleia e papiledema são manifestações típicas em crianças mais velhas.^(2-4,7-14,18,19)

O tratamento constitui medidas sintomáticas e de suporte. Como em qualquer situação de emergência, o manejo das vias aéreas, da respiração e da circulação é imperativo. A terapia com benzodiazepínico constitui a primeira linha no tratamento de convulsões no contexto de TVC. O tratamento de escolha é o uso de heparina, seguido por anticoagulação oral. Dificuldade na anticoagulação é descrita nos casos associados a SN decorrente de perda de antitrombina III urinária.^(11,14,20)

No caso descrito, também houve necessidade de aumento gradativo da dose de heparina com pouco efeito sobre o tempo de tromboplastina parcial, sendo a mesma mantida durante a fase aguda, seguida por anticoagulante oral durante o restante do tratamento e nas recaídas. Os anticoagulantes orais têm resultados comparáveis, porém menor ocorrência de efeitos colaterais. O tratamento de eleição é a hipocoagulação com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante 5 a 7 dias, seguida por HBPM ou antagonista de vitamina K por 3 a 6 meses ou enquanto o doente tiver proteinúria nefrótica, um nível de albumina <2g/dL ou ambos.

A hipocoagulação profilática é controversa, porém deve ser realizada em paciente com evento tromboembólico e alto risco de recorrência com base em concentração de albumina <2g/dL, fibrinogênio >6g/L ou nível de antitrombina III <70% do valor normal.^(6,11)

As sequelas neurológicas a longo prazo, em ordem decrescente de frequência, são déficit motor (hipotonia, hemiplegia e hemiparesia), convulsões, disfunção cognitiva, atraso do desenvolvimento e/ou da fala, e alterações

visuais. Crianças que apresentaram TVC após o período neonatal mostram habilidades intelectuais dentro da faixa normal. Porém, número considerável mostra um perfil cognitivo heterogêneo, com distúrbios parciais de cognição. Isso pode indicar que, apesar do funcionamento intelectual ser, de modo geral, normal, as crianças que sofrem TVC podem ter problemas de atenção e percepção que só se tornam evidentes durante as fases de alfabetização. Ocorrência de infartos venosos, convulsões, escala de Glasgow <12 à admissão e presença de lesões no parênquima cerebral associam-se a pior prognóstico. Estudo de coorte europeu, publicado em 2007, associou o maior risco de recorrência da TVC a quatro eventos: idade superior a 2 anos; ausência de profilaxia anticoagulante secundária; ausência de recanalização; presença de mutação G20210A no fator II. Dois estudos de coorte descreveram recorrência dos sintomas em 12 a 13% de 180 sobreviventes de longo prazo, ocorrido na média de 12 a 18 meses após a apresentação inicial.^(10,11,13,16,21,22)

O paciente do quadro relatado teve baixa acuidade visual como única sequela. O mesmo não repetiu episódios de TVC, tendo utilizado anticoagulante oral nas recidivas. O envolvimento multidisciplinar é imperativo e deve incluir acompanhamento pela neurologia pediátrica, pela oftalmologia e, quando indicada, pela terapia reabilitacional.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de trombose venosa cerebral deve ser considerado em qualquer paciente com síndrome nefrótica que manifeste sinais ou sintomas neurológicos. Perante a suspeita, deve ser realizado de imediato um exame de imagem. Confirmado o diagnóstico de trombose venosa cerebral, a terapia anticoagulante deve ser iniciada imediatamente. É importante destacar que a suspeita clínica precoce tem relação com desfecho mais favorável.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is associated with a hypercoagulable state and an increased risk of thromboembolic complications. Cerebral venous sinus thrombosis is a rare complication of nephrotic syndrome, with few cases described in the literature, although the disease may be under-diagnosis. The true incidence of cerebral venous sinus thrombosis may be underestimated because many events are asymptomatic or are not diagnosed in time. Here, we describe the case of a male child, 2 years and 10 months old, with nephrotic syndrome presenting with headache, epileptic seizures and sensory inhibition who was diagnosed

with superior sagittal and transverse sinuses thrombosis. An international literature review was performed with a defined search strategy in the PubMed, SciELO and Lilacs databases using the terms 'nephrotic syndrome' and 'cerebral sinovenous thrombosis'. The diagnosis of venous thrombosis should be considered in any patient with nephrotic syndrome who presents with neurological signs and symptoms, as early clinical diagnosis promotes favorable outcomes.

Keywords: Sinus thrombosis, intracranial/etiology; Venous thrombosis; Nephrotic syndrome/complications; Child; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2011;54(8):322-8. Erratum in: *Korean J Pediatr*. 2012;55(4):151.
2. Rodrigues MM, Zardini LR, de Andrade MC, Mangia CM, Carvalhaes JT, Vilanova LC. Cerebral sinovenous thrombosis in a nephrotic child. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(4):1026-9.
3. Pillekamp F, Hoppe B, Roth B, Querfeld U. Vomiting, headache and seizures in a child with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(6):1280-1.
4. Bhoobun S, Jalloh AA, Jacobsen KH. Cerebral venous thrombosis in a child with nephrotic syndrome: case report. *Pan Afr Med J*. 2012;13:57.
5. Meirelles PZ, Watanabe A, Carneiro JD, Koch VH. Peculiaridades da terapia trombolítica na síndrome nefrótica pediátrica: monitorização do fator anti-Xa. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(2):183-7.
6. Balona F, Ferreira G, Marques E, Vilarinho A. Trombose dos seios venosos cerebrais em criança com síndrome nefrótica: caso clínico. *Nascer e Crescer*. 2009;18(2):85-8.
7. Zaki SA, Shanbag P. Persistent headache in a child with the nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(5):951-3.
8. Menascu S, Lotan A, Ben Zeev B, Nowak-Göttl U, Kenet G. Cerebral venous thrombosis in the Mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011029.
9. Al Fakeeh KN, Al Rasheed SA. Cerebral venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2000;11(1):59-63.
10. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J; Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2011;345(6):417-23.
11. Hashmi M, Wasay M. Caring for cerebral venous sinus thrombosis in children. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(3):389-94.
12. 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):709-16.
13. Jackson BF, Porcher FK, Zapton DT, Losek JD. Cerebral sinovenous thrombosis in children: diagnosis and treatment. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(9):874-80; quiz 881-3.
14. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128 (Pt 3):477-89.
15. Heller C, Heinecke A, Junker A, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, Schobess R, von Eckardstein A, Sträter R, Zieger B, Nowak-Göttl U; Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2013;108(11):1362-7.
16. Grunt S, Wingeier K, Wehrli E, Boltshauser E, Capone A, Fluss J, Gubser-Mercati D, Jeannot PY, Keller E, Maroz JP, Schmitt-Mechelke T, Weber P, Weissert M, Steinlin M; Swiss Neuropaediatric Stroke Registry. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1145-50.
17. Kenet G, Waldman D, Lubetsky A, Kornbrut N, Khalil A, Koren A, et al. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):713-8.
18. Gasparetto EL. Trombose venosa cerebral. *Radiol Bras*. 2006;39(5):III.
19. Monteiro AM, Lima CM, Ribeiro EB, Lins MC, Miranda S, Miranda LE. Diagnóstico por imagem e aspectos clínicos da trombose venosa cerebral em recém-natos a termo sem dano cerebral: revisão em 10 anos. *Radiol Bras*. 2010;43(3):149-53.
20. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):511-27.
21. Ichord R. Outcome in childhood cerebral venous thrombosis--new insights. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(1):16-7.
22. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, Brenner B, Bidlingmaier C, Heller C, Knöfler R, Schobess R, Zieger B, Sébire G, Nowak-Göttl U; European Thromboses Study Group. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):595-3.