

# Trombose dos Seios Venosos Cerebrais em Criança com Síndrome Nefrótica: Caso Clínico

Filipa Balona<sup>1</sup>, Graça Ferreira<sup>1</sup>, Eduarda Marques<sup>1</sup>, António Vilarinho<sup>1</sup>

## RESUMO

As crianças com síndrome nefrótica (SN) têm um risco aumentado de complicações tromboembólicas. A trombose dos seios venosos cerebrais (TSVC) é uma complicação rara nesta população, com poucos casos descritos na literatura, mas tem sido diagnosticada cada vez com maior frequência.

Descreve-se o caso de uma criança do sexo masculino, de três anos e meio de idade, com síndrome nefrótica cortico-dependente e cefaleias, a quem foi diagnosticada trombose do seio longitudinal superior e dos componentes laterais dos seios transversos por ressonância magnética (RMN) cerebral com angio-ressonância (angio-RM). Iniciou tratamento com heparina de baixo peso molecular, com resolução da trombose, após três meses e meio de tratamento.

A partir do nosso caso e da revisão da literatura, realça-se a importância da RMN cerebral com angio-RM no diagnóstico da TSVC em crianças com SN, que desenvolvam sintomas neurológicos e a necessidade de iniciar, de imediato, o tratamento hipocoagulante, de forma a evitar complicações graves.

**Palavras-chave:** Síndrome nefrótica; Trombose dos seios venosos cerebrais; Ressonância magnética com angio-ressonância; Heparina de baixo peso molecular

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 85-88

## INTRODUÇÃO

O síndrome nefrótica (SN) está associado a um estado de hipercoagulabilidade e risco aumentado de complicações tromboembólicas. A incidência destas complicações em crianças com SN varia entre 2 e 5%<sup>(1)</sup>, sendo mais baixa do que nos adultos<sup>(1,2)</sup>, o que se pode dever ao facto de a nefropatia membranosa ser a causa mais frequente de SN idiopático em adultos, lesão que está mais associada a trombose<sup>(2,3)</sup>. Em crianças, o SN por lesões mínimas é a lesão mais comum e tem o risco mais baixo de trombose<sup>(2)</sup>. No entanto, a verdadeira incidência pode estar subestimada, uma vez que muitos eventos tromboembólicos são assintomáticos<sup>(4)</sup>.

A trombose pode ser venosa ou, menos frequentemente, arterial. Os vasos atingidos com maior frequência são a veia renal, a artéria pulmonar, as veias profundas dos membros inferiores, veia cava inferior e artéria femoral/ilíaca<sup>(4,5)</sup>. A trombose dos seios venosos cerebrais (TSVC) apesar de pouco frequente em crianças com SN, com poucos casos descritos na literatura e na sua maioria publicados isoladamente, pode estar associada a uma maior morbidade quando comparada com outras localizações<sup>(6)</sup>.

Os autores, a propósito do caso descrito, tecem algumas considerações sobre TSVC e SN.

## CASO CLÍNICO

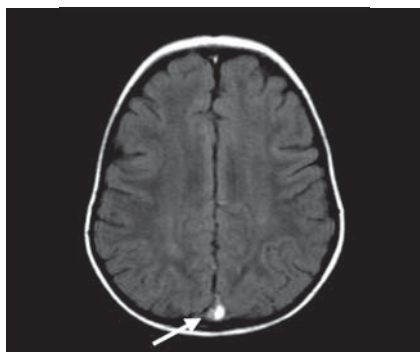
Criança do sexo masculino, raça caucasiana, três anos e meio de idade, com SN diagnosticado aos dois anos e oito meses. Vinte dias após suspender a corticoterapia, teve primeira recidiva do

SN e um mês e meio depois, quando em fase de redução da corticoterapia (prednisolona oral, 40 mg/m<sup>2</sup>/dias alternados), recorreu ao serviço de urgência (SU) por cefaleias frontais com três dias de evolução, acompanhadas de fotofobia e vômitos esporádicos.

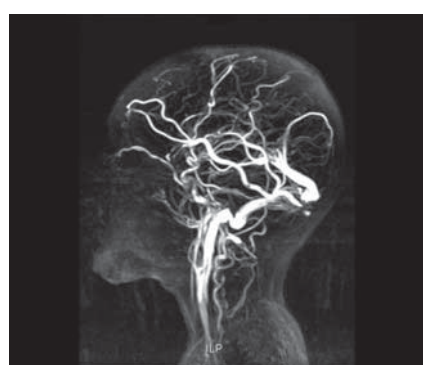
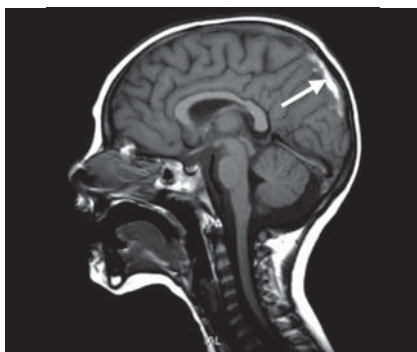
À admissão no SU apresentava-se prostrado, irritado, apirético, normotenso, com sinais meníngeos negativos e exame neurológico normal.

Os exames complementares revelaram hemograma, função renal, ionograma e proteína C reactiva normais, proteínas totais 5,0 g/dL (N: 6,0-8,0), albumina 2,6 g/dL (N: 3,8-5,4) e proteinúria de 3,7 mg/m<sup>2</sup>/h. Tomografia computadorizada (TC) cerebral sem contraste e citoquímica do líquor normais. Por persistência das cefaleias, prostração e fotofobia, e para excluir uma TSVC, realizou ressonância magnética (RMN) cerebral com angio-ressonância (angio-RM) (Figuras 1, 2, 3 e 4), que revelou "Ausência completa de fluxo no seio longitudinal superior e significativa, embora parcial, nos componentes laterais dos seios transversos, traduzindo a sua oclusão / trombose ...". O estudo da coagulação foi normal, excepto um ligeiro aumento do fibrinogénio (536 mg/dL; N: 200-400). O estudo protrombótico revelou níveis de antitrombina III 127% (N: 80-120), proteína C 135% (N: 70-130), proteína S 63% (N: 64-105) e inibidor lúpico 23,2 seg (N: 31-43). O rastreio de trombofilias hereditárias foi negativo para a mutação do factor V de Leiden e demonstrou heterozigotia para a mutação G20210A do gene da protrombina, homozigotia para a variante termolábil C677T do gene da metilenotetrahidro-

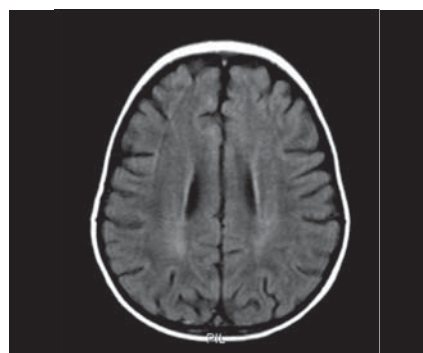
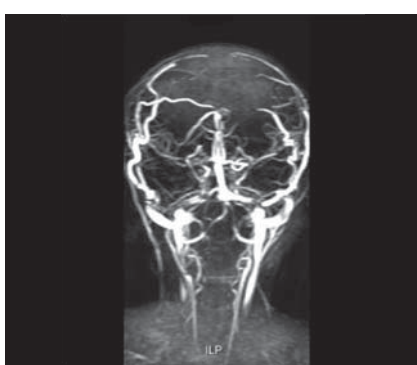
<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do C H de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE



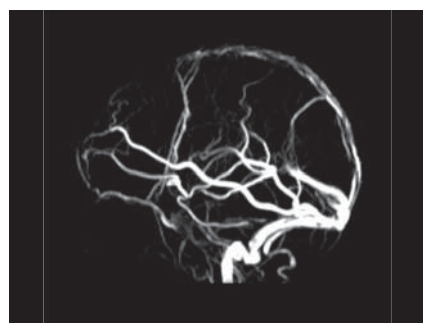
**Figuras 1 e 2** – A área de hipersinal em T2 FLAIR, também identificada em T1 (setas), traduz a presença de trombo.



**Figuras 3 e 4** – A angio-ressonância mostra ausência completa de fluxo no seio longitudinal superior e significativa, embora parcial, nos componentes laterais dos seios transversos.



**Figuras 5 e 6** – A ausência de área de hipersinal em T2 FLAIR e em T1, traduz a resolução do trombo.



**Figuras 7 e 8** – A angio-ressonância mostra que todos os seios durais estão patentes, embora de calibre irregular.

folato reductase (MTHFR), com homocisteína total 6,6 µmol/L (N: 4,2-14,6) e homozigotia para o polimorfismo 4G/5G do gene do inibidor do activador do plasminogénio - tipo 1 (PAI-1).

Iniciou tratamento com heparina de baixo peso molecular subcutânea (enoxaparina), 1 mg/Kg/dose de 12/12h, com rápida melhoria clínica. Repetiu RMN cerebral com angio-RM (Figuras 5, 6, 7 e 8), aos três meses e meio de hipocoagulação, que revelou: “Todos os seios durais estão actualmente patentes, embora de calibre irregular, reflectindo recanalização do processo de trombose visível anteriormente”. A enoxaparina foi mantida durante seis meses, seguida de profilaxia com ácido acetilsalicílico, na dose de 5 mg/Kg/dia.

Actualmente, a criança encontra-se assintomática e sem qualquer sequela neurológica.

#### DISCUSSÃO

A TSVC em crianças é um distúrbio raro, com uma incidência de 0,67 casos por 100 000 crianças por ano, o que é provavelmente um subestimativa da verdadeira frequência<sup>(7)</sup>. É uma complicação rara do SN, quer seja corticossensível ou corticorresistente<sup>(6,8)</sup>, mas o aumento no número de casos descritos sugere que possa ter sido subdiagnosticada no passado<sup>(6)</sup>. Divekar et al encontraram apenas um caso de TSVC em 700 crianças com SN seguidas durante um período de 17 anos<sup>(9)</sup>. A incidência exacta é desconhecida, mas parece representar entre 4,7 % e 6% de todos os casos de TSVC em crianças, excluindo os recém-nascidos<sup>(6)</sup>.

Vários factores contribuem para o estado de hipercoagulabilidade em crianças com SN. Estes incluem aumento da actividade procoagulatória (aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogénio, factores V e VIII), perda urinária de antitrombina III, alteração do sistema fibrinolítico (aumento de α2-antiplasmina e diminuição de plasminogénio), trombocitose e aumento da activação e agregação plaquetárias<sup>(4,6,10,11)</sup>. A hemoconcentração, resultado da contracção do volume plasmático, pode contribuir para o estado de hipercoagulabilidade<sup>(6,12)</sup> e a

hiperlipidemia por si só também pode ser protrombótica<sup>(6)</sup>. O uso de diuréticos, infecção, imobilização, desidratação e traumas vasculares podem constituir factores predisponentes adicionais<sup>(4,6,8)</sup>. A contribuição dos corticóides permanece controversa<sup>(6)</sup>.

No maior estudo de crianças com SN e TSVC, que incluiu um total de 21 casos, o défice de antitrombina foi a anomalia da coagulação encontrada com maior frequência, não tendo sido identificados défices de outros inibidores da coagulação (proteína S, proteína C). No entanto, uma hipoalbuminemia grave (< 2,0 g/dL) foi o factor de risco mais frequente. Esta condiciona hipovolemia, com consequente aumento da viscosidade do sangue. No mesmo estudo, apesar de não estarem disponíveis dados relativos a trombofilias hereditárias na maioria dos casos descritos, foi documentado apenas um caso (mutação do Factor V de Leiden), sugerindo que anomalias da coagulação adquiridas, mais do que genéticas, estão envolvidas no desenvolvimento de trombose<sup>(6)</sup>. Um outro factor importante a considerar é o aumento da lipoproteína (a) [Lp(a)], que está associado a um compromisso da fibrinólise<sup>(6)</sup> e mostrou ser o factor de risco protrombótico independente mais importante em crianças com TSVC<sup>(13)</sup>. O nosso doente apesar de não apresentar proteinúria no momento do diagnóstico, encontrava-se ainda com dose elevada de corticóide e albumina sérica baixa, por recidiva recente. Tal como ainda não havia normalização dos valores da albumina, é plausível que as alterações da coagulação que acompanham o SN ainda persistissem, o que associado às alterações congénitas encontradas no estudo pró-trombótico seriam factores de risco para trombose. O doente apresentava um nível de fibrinogénio ligeiramente aumentado e heterozigotia para a mutação G20210A do gene da protrombina, que é um factor de risco para trombose venosa cerebral<sup>(14)</sup>. O defeito genético mais comum responsável pela hiperhomocisteinemia, factor de risco para trombose venosa e arterial, é a homozigotia para a variante termolábil da MTHFR<sup>(15)</sup>. Apesar do nosso doente apresentar ho-

mozigotia para esta mutação, os níveis séricos de homocisteína eram normais. O polimorfismo 4G/5G no gene do PAI-1 pode influenciar a expressão do PAI-1 e, como tal, comprometer a fibrinólise<sup>(16)</sup>. Este polimorfismo parece aumentar o risco de trombose venosa em doentes com trombofilia hereditária<sup>(16)</sup>, mas o seu papel na trombose venosa cerebral precisa de ser esclarecido.

O diagnóstico de TSVC permanece difícil devido à sintomatologia neurológica inicial ser subtil e variável, como se verificou no caso descrito, mas um diagnóstico precoce é necessário para prevenir morbidades graves<sup>(6,7)</sup>.

Porque o quadro clínico de TSVC é inespecífico, o diagnóstico é dependente da imagem<sup>(11)</sup>. A TC cerebral é geralmente o primeiro exame de imagem realizado em crianças e adultos com sintomas neurológicos<sup>(6)</sup>. Na maioria dos casos, o diagnóstico de TSVC pode ser feito com base nos achados da TC<sup>(10)</sup>. No entanto, a TC convencional pode não detectar a presença de TSVC em até 40% das crianças e subestimar a extensão do trombo e a presença de enfartes venosos<sup>(6,17)</sup>, sendo a RMN com angio-RM, o método de diagnóstico de escolha da TSVC em crianças<sup>(6,7,10,11,18)</sup>. A combinação de um sinal anormal num seio venoso e a correspondente ausência de fluxo na angio-RM confirma o diagnóstico de trombose<sup>(18)</sup>. Os estudos de imagem de crianças com TSVC e SN constatarem uma predilecção pelo envolvimento do seio sagital superior, com envolvimento menos frequente do sistema venoso profundo e raras lesões do parênquima<sup>(6)</sup>, o que está de acordo com os estudos publicados sobre trombose venosa cerebral em crianças<sup>(7,14,17)</sup> e com o caso descrito. A ausência de anomalias do parênquima cerebral contribui para o bom prognóstico, geralmente, encontrado nesta população<sup>(7,17)</sup>. No nosso doente, a presença de um quadro de cefaleias, irritabilidade e prostração, fez-nos insistir na possibilidade de complicação tromboembólica ao nível do sistema nervoso central pelo que, apesar de uma TC cerebral normal, se procedeu à realização da RMN cerebral com angio-RM, que confirmou o diagnóstico.

O tratamento de eleição é a hipocoagulação com heparina não-fraccionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante cinco a sete dias, seguida de HBPM ou antagonistas da vitamina K durante três a seis meses<sup>(6,17)</sup>, ou enquanto o doente tiver proteinúria nefrótica, um nível de albumina inferior a 2,0 g/dL ou ambos<sup>(10,11)</sup>. A hipocoagulação em crianças com TSVC mostrou ser segura e eficaz<sup>(7,17,18)</sup> e tem como objectivo prevenir a propagação do trombo e diminuir a morbidade e mortalidade associadas<sup>(7)</sup>. Uma vez que o tratamento com heparina requer níveis adequados de antitrombina, que estão frequentemente reduzidos em doentes com SN, a reposição de antitrombina ou a administração de plasma fresco congelado pode ser necessária<sup>(6)</sup>.

A hipocoagulação profilática permanece controversa<sup>(6)</sup>. Ela não é recomendada, a menos que o doente tenha tido um evento tromboembólico<sup>(4,6)</sup> ou tenha um alto risco de trombose com base numa concentração de albumina inferior a 2,0 g/dL, um nível de fibrinogénio superior a 6 g/L ou um nível de antitrombina III inferior a 70% do valor normal<sup>(4,6,19,20)</sup>. O uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses (2-5 mg/Kg/dose) foi considerado, mas não foram realizados estudos controlados que demonstrem a sua eficácia na prevenção de tromboembolismos<sup>(6)</sup>. Durante uma recaída do SN, o uso prudente de diuréticos, a evicção de infecções e a manutenção do nível de albumina são todas medidas preventivas úteis<sup>(5)</sup>. No caso descrito, dado o episódio de trombose e a presença de trombofilia hereditária optou-se por manter profilaxia com ácido acetilsalicílico.

## CONCLUSÃO

A TSVC é uma complicação conhecida do SN. Como tal, deve ser considerada em qualquer doente com SN que apresente sintomas neurológicos, ainda que inespecíficos. Perante a suspeita de TSVC, deve ser realizada de imediato uma RMN com angio-RM porque um diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para reduzir a morbidade.

**CEREBRAL SINOVENOUS  
THROMBOSIS IN A CHILD WITH  
NEPHROTIC SYNDROME:  
ABOUT A CASE REPORT****ABSTRACT**

Children with nephrotic syndrome have an increased risk of thromboembolic complications. Cerebral sinovenous thrombosis is a rare complication in this population, with few cases reported in the literature, but is being increasingly recognised.

We report the case of a three and a half years old boy with a steroid dependent nephrotic syndrome and headache, to whom superior sagittal sinus and transverse sinuses thrombosis was diagnosed by brain magnetic resonance imaging with magnetic resonance angiography. Began treatment with low molecular weight heparin, with resolution of the thrombosis after three and a half months of treatment.

Through our case and the review of the literature, we emphasize the importance of brain magnetic resonance imaging with magnetic resonance angiography in the diagnosis of cerebral sinovenous thrombosis in children with nephrotic syndrome, who develop neurological symptoms and the need to immediately start hypocoagulation therapy, to prevent serious complications.

**Keywords:** Nephrotic syndrome; Cerebral sinovenous thrombosis; Magnetic resonance imaging with magnetic resonance angiography; Low molecular weight heparin

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 85-88

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics, 18<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders, 2007; Chapter 527: 2192-2194.
2. Tullu MS, Deshmukh CT, Save SU, Bhoite BK, Bharucha BA. Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication of nephrotic syndrome. J Postgrad Med 1999; 45:120-122.
3. Orth SR, Ritz E. Medical progress: the nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202-1211.
4. Niaudet P. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children. UpToDate version 16.1.
5. Lin CC, Lui CC, Tain YL. Thalamic stroke secondary to straight sinus thrombosis in a nephrotic child. Pediatr Nephrol 2002; 17: 184-186.
6. 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: 709-716.
7. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001; 345: 417-423.
8. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). Pediatr Nephrol, 2000; 15: 74-78.
9. Divekar AA, Ali US, Ronghe MD, Singh AR, Dalvi RB. Superior sagittal sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1996; 10: 206-7.
10. 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): 1026-1029.
11. Pirogovsky A, Adi M, Dagan A, Sinai L, Sthoeger D, Barzilai N, et al. Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication in a child with nephrotic syndrome. Pediatr Radiol 2001; 31: 709-711.
12. Niaudet P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. UpToDate version 16.1.
13. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Children: A Multifactorial Origin. Circulation 2003 ; 108: 1362-1367.
14. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jüttler E, et al. Prothrombin Gene G20210A Transition Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 1998; 29: 1765-1769.
15. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thrombosis Journal 2006, 4:15.
16. Segui R, Estelles A, Mira Y, Espana F, Villa P, Falco C, et al. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. Br J Haematol, 2000; 111(1): 122-8.
17. 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: 477-489.
18. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005; 352: 1791-1798.
19. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. Pediatr Nephrol, 2000; 14: 138-142.
20. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. Semin Thromb Hemost 1997; 23(3): 271-80.

**CORRESPONDÊNCIA**

Filipa Balona  
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE  
Serviço de Pediatria  
Rua Francisco Sá Carneiro, 4430 Vila Nova de Gaia  
Telefone: 227865100  
e-mail: filipabalona@hotmail.com