

## Trombose Venosa Cerebral na apresentação de Síndrome Nefrótica Pediátrica: caso clínico

Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Child with Idiopathic Nephrotic Syndrome: a case report

### Autores

Ana Isabel Rodrigues Silva <sup>1</sup>  
 João Tavares <sup>1</sup>  
 Ana Sofia Vaz <sup>1</sup>  
 Nádia Brito <sup>2</sup>  
 Mónica Vasconcelos <sup>3</sup>  
 Teresa Sevivas <sup>4</sup>  
 Lurdes Moura <sup>1</sup>  
 Carolina Cordinhã <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Pediátrico, Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Hospital Distrital da Figueira da Foz, Serviço de Pediatria, Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Neuropediatria, Coimbra, Portugal.

<sup>4</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Coimbra, Portugal.

<sup>5</sup> Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Pediátrico, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Coimbra, Portugal.

Data de submissão: 05/01/2018.  
 Data de aprovação: 02/03/2018.

### Correspondência para:

Ana Isabel Rodrigues Silva  
 E-mail: anairodriguesilva@gmail.com  
 DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0009

### RESUMO

A Síndrome Nefrótica (SN) idiopática em crianças pode, raramente, complicar-se. O tromboembolismo é uma das complicações mais raras, principalmente no primeiro episódio, e de diagnóstico mais difícil, uma vez que a clínica pode ser inespecífica. Descrevemos o caso de uma criança de 5 anos com episódio inaugural de SN, destacando-se hipoalbuminemia inicial grave (< 2g/dL). Apresentou fraca resposta inicial à corticoterapia e, após 8 dias de internamento, iniciou quadro de cefaleias e vômitos, sem alterações hemodinâmicas, sem febre, sem exantema e com exame neurológico normal. Perante a suspeita de hipertensão intracraniana, foi realizada TC-CE, que mostrou trombose venosa cerebral (TVC). Foi então iniciada terapêutica anticoagulante com posterior boa evolução clínica. Trata-se de uma criança sem fatores de risco pró-trombóticos evidentes. Desde o diagnóstico, teve 3 recaídas, uma das quais com níveis baixos de antitrombina, que no episódio inaugural eram normais, apesar de avaliados já numa fase não proteinúrica. Suspeita-se, assim, que esse déficit plasmático em antitrombina na recaída poderá mimetizar a queda plasmática inicial, hipótese também apoiada pela hipoalbuminemia grave ao diagnóstico. Esta trombofilia grave adquirida poderá ter sido mecanismo etiológico para a trombose venosa cerebral. O interesse deste caso prende-se com a raridade de complicações tromboembólicas na SN Pediátrica, ainda mais raras no episódio inaugural. Nesse caso, a boa evolução foi possível após a associação da terapêutica anticoagulante. Embora sem fatores de risco iniciais evidentes, a evolução do caso permitiu a suspeita de uma trombofilia adquirida grave como mecanismo fisiopatológico do tromboembolismo cerebral.

**Palavras-chave:** Síndrome Nefrótica; Criança; Trombose Intracraniana.

### ABSTRACT

Complications are rare in pediatric cases of idiopathic nephrotic syndrome (NS). Thromboembolism ranks among the most uncommon and difficult complications to diagnose, particularly in the first episode of NS, since clinical signs might be unspecific. This report describes the case of a 5-year-old girl with NS for the first time presenting with severe hypoalbuminemia (< 2g/dL). The patient responded poorly to therapy with corticosteroids. On day 8 of hospitalization she started having headaches and vomiting; she did not present hemodynamic alterations, fever or exanthems, and her neurological parameters were normal. The patient was suspected for intracranial hypertension, and computed tomography scans revealed she had cerebral venous sinus thrombosis (CVST). She was started on anticoagulants and showed clinical signs of improvement. The patient had no evident prothrombotic risk factors. She had three other episodes since she was diagnosed, one in which her plasma antithrombin level was low. Although antithrombin levels were normal in her first episode, she was tested after the resolution of proteinuria. The low levels of antithrombin seen in the first recurrence might have mirrored the initial drop in plasma antithrombin levels, an idea supported by the severe hypoalbuminemia she had when diagnosed. This severe manifestation of acquired thrombophilia might be in the origin of CVST. This report presents a rare case of thromboembolic complication in a pediatric patient with NS. The patient progressed well since she was started on anticoagulants. Although she did not present any evident risk factors at first, the development of her case indicated that severe acquired thrombophilia might have worked as the pathophysiological mechanism leading to CVST.

**Keywords:** Nephrotic Syndrome; Child; Intracranial Thrombosis.



## INTRODUÇÃO

A SN é a patologia glomerular mais frequente da infância, atingindo 2-7:100000 crianças.<sup>1</sup> Em Pediatria, 95% correspondem à doença das lesões mínimas, habitualmente com bom prognóstico.<sup>2</sup>

Das complicações mais frequentes, destacam-se as infecções, anasarca, choque hipovolêmico, anemia, insuficiência renal, alterações hormonais e idiosincrasia. Raramente pode ocorrer tromboembolismo, sendo a trombose cerebral pontualmente reportada na literatura.<sup>3</sup>

O tromboembolismo está descrito em 0,6 a 3% dos casos de SN, particularmente em quadros de glomeruloesclerose focal e segmentar ou proteinúria severa e/ou prolongada.<sup>4</sup> A clínica é variável, podendo ser assintomática, pelo que provavelmente é subdiagnosticado.<sup>1</sup> Os territórios vasculares mais frequentemente envolvidos são a artéria pulmonar, veia renal, veia cava inferior e vasos femorais. Os fatores de risco descritos nos casos pontuais de trombose cerebral reportados são a proteinúria severa, a corticorresistência e o cateterismo venoso central.<sup>5</sup>

A fisiopatologia do tromboembolismo em contexto de SN é multifatorial e relacionada com a perda urinária de fatores antitrombóticos (particularmente antitrombina [AT]), atividade procoagulante e agregação plaquetária aumentadas e trombocitose, que contribuem para o estado de hipercoagulabilidade desses doentes.<sup>6</sup> Os diuréticos, se utilizados isoladamente, ao aumentarem o risco de desidratação, são também um fator predisponente.<sup>7</sup>

A apresentação clínica da trombose venosa cerebral em idade pediátrica é inespecífica, pelo que a presença de sintomas neurológicos em contexto de recidiva de SN deve invocar essa complicação. No episódio inicial é ainda mais raro. A suspeita clínica é fundamental para a avaliação radiológica precoce e rápida instituição da terapêutica anticoagulante, da qual depende o bom prognóstico.<sup>8</sup>

## CASO CLÍNICO

Criança de 5 anos, sexo feminino, previamente saudável. Observada no serviço de urgência por edemas periorbitários e tibiais com 3 semanas de evolução, de apresentação matinal e com melhoria ao longo do dia. Associadamente, apresentava também tosse produtiva nos últimos 5 dias, sem febre ou outra sintomatologia.

Destacavam-se antecedentes familiares de trombofilia (de tipo desconhecido) no avô materno, sob anticoagulação crônica.

À observação inicial, apresentava-se normotensa, com edema periorbitário e tibial, constatando-se um aumento ponderal de 20% relativamente ao último peso conhecido, havia 7 meses. Da investigação realizada, destacava-se proteinúria nefrótica (relação proteínas/creatinina 6,9 mg/mg), hipoalbuminemia e hipercolesterolemia (Tabela 1). Sob o diagnóstico de SN inicial iniciou corticoterapia (prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup>/dia). Nos três primeiros dias, houve agravamento respiratório, mantendo-se sempre apirética, persistindo proteinúria e edema. No 3º dia, associou-se amoxicilina (80 mg/kg/dia) e no 5º dia de corticoterapia verificou-se então regressão do edema e perda ponderal de 1,5 kg (7%), que manteve até o 7º dia de internamento. No 8º dia, iniciou cefaleia com despertar noturno, associados a vômitos matinais. Mantinha-se hemodinamicamente estável, com tensão arterial normal, sem exantemas ou sinais meníngeos e sem sinais neurológicos focais.

**TABELA 1** AVALIAÇÃO ANALÍTICA INICIAL

|                    |            |                                      |          |
|--------------------|------------|--------------------------------------|----------|
| Hemoglobina (g/dL) | 14.5       | pCr (mg/dL)                          | < 0.1    |
| Leucócitos (/uL)   | 20300      | Colesterol Total(mg/dL)              | 558 (↑)  |
| Plaquetas (/uL)    | 689000 (↑) | Albumina (g/dL)                      | 1.6 (↓)  |
| Creatinina (mg/dL) | 0.5 (N)    | Proteínas Totais (g/dL)              | 4.2 (↓)  |
| Ureia (mg/dL)      | 6.2 (N)    | C3/C4 (mg/dL)                        | 156/27   |
| Na (mEq/L)         | 131        | IgG (mg/dL)                          | 180 (↓)  |
| K (mEq/L)          | 4.3        | Proteínas/creatinina (urina) (mg/mg) | 6.9 (↑)  |
| Cl (mEq/L)         | 99         | Proteinúria (mg/m <sup>2</sup> /h)   | 76.4 (↑) |

Foi realizada Tomografia Computadorizada Crânio-Encefálica (TC-CE), que mostrou “hiperdensidade dos seios laterais e do lagar de Herófilo” (Figura 1). Repetiu exame com contraste, que confirmou menor preenchimento do seio transversal direito relativamente ao contralateral. Confirmou-se assim trombose do

seio transverso direito. Foi transferida para hospital de referência nível 3 (Figura 2) e iniciou enoxaparina subcutânea seguida de varfarina (INR alvo 2-3). Manteve corticoterapia.

**Figura 1.** TC-CE ao diagnóstico (Processo Clínico Eletrônico).



**Figura 2.** RMN-CE ao diagnóstico. Fonte: Processo Clínico Eletrônico



Observou-se melhoria progressiva dos episódios de cefaleia, ficando assintomática após 2 dias de terapêutica antitrombótica e sem proteinúria desde o 13º dia de internamento. Teve alta no 23º dia de internamento sob varfarina e corticoterapia.

O estudo de fatores protrombóticos (realizado no 8º dia de prednisolona e 1º dia sem proteinúria) não mostrou alterações: proteína C 180% (N > 51%), proteína S 88% (N > 53%), homocisteína 4 umol/L (N > 0.88 umol/L), anticoagulante lúpico - negativo, antitrombina 149% (N > 76%), fator V de Leiden, PRT 20210GA e MTHFR677CT normais; Ac anti-nucleares e citoplasmáticos, Ac.anti-SSA60, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1, Ac anti-cardiolipinas IgG e IgM negativos.

Manteve seguimento multidisciplinar em nefrologia, neuropediatria e hemostase pediátricas. A Ressonância Magnética Cerebral de controle após 3 meses mostrava reperfusão do vaso, então foi iniciado o programa de redução de corticoterapia (6 semanas de prednisolona diária 60mg/m<sup>2</sup>/dia seguidas de 6 semanas de 40mg/m<sup>2</sup>/dia em dias alternados). Suspendeu anticoagulação após 10 meses do evento inicial.

Posteriormente, evoluiu com 3 recaídas da SN, em contexto de infecções virais das vias aéreas superiores: após 7, 10 e 11 meses. Numa das recaídas, verificou-se nível plasmático baixo de antitrombina. Não teve novas complicações, nomeadamente, novos eventos tromboembólicos.

## DISCUSSÃO

O caso reportado descreve um quadro de SN idiopática pediátrica, complicado por trombose venosa do seio transversal *ab initio*. O interesse prende-se com a raridade das complicações tromboembólicas na SN pediátrica, particularmente as cerebrais, ainda menos frequentes à apresentação e, nesse caso, sem fatores de risco pró-trombóticos identificáveis. Por esse motivo, a evocação do diagnóstico é fundamental.

As complicações tromboembólicas, quando presentes, são mais frequentes nas recidivas.<sup>3</sup> Nesse caso, surpreende a apresentação nos primeiros dias após o diagnóstico, apesar de haver edema já com 3 semanas de evolução, e ausência de fatores de risco evidentes.

A trombose cerebral descrita pode ter sido iniciada por uma trombofilia major adquirida secundária à perda urinária maciça de AT. Sabe-se que a AT tem peso molecular inferior ao da albumina, portanto, habitualmente, a sua redução plasmática consequente à proteinúria é proporcional à hipoalbuminemia. Nesse caso, o valor plasmático inicial de AT era normal, mas foi avaliado já numa fase não proteinúrica. Esse é um dos primeiros fatores a recuperar os seus níveis, cessando a perda proteica urinária.<sup>9</sup> A hipoalbuminemia grave inicial <2g/dL leva-nos a concluir que também o valor de AT estaria bastante reduzido, dessa forma, a observação de níveis reduzidos de AT numa das recidivas poderá mimetizar o mecanismo inicial.

O fator infeccioso presente, que agrava o estado pró-trombótico, pode também ter contribuído para a trombose cerebral. Numa série de 17 casos de SN pediátrica complicada de tromboembolismo, dois pacientes apresentavam a infecção como único fator de risco pró-trombótico.<sup>10</sup>

A clínica de TVC é dependente da idade. Nesse caso, o quadro caracterizou-se por cefaleias com sinais de hipertensão intracraniana. Por vezes, podem estar presentes apenas sinais focais, como déficits motores e alterações visuais.<sup>5</sup> A investigação analítica, e particularmente a realização da imagem precoce, é fundamental para o diagnóstico, uma vez que a boa evolução depende da rápida instituição da terapêutica adequada, incluindo antitrombóticos.

O exame mais utilizado é a Tomografia Computadorizada Cerebral, com sinal radiológico *cord sign* patognomônico, que representa a trombose de uma veia cortical, sinalizada como uma hiperdensidade linear ou curvilínea no córtex cerebral. O exame tem limitações, uma vez que em até 40% há falsos negativos, mais prováveis com o atraso na realização de imagem. A Ressonância Magnética Cerebral é útil na caracterização das lesões. A punção lombar não é recomendada por rotina.<sup>11</sup>

Os locais mais frequentes de Trombose Cerebral na população pediátrica são o seio sagital superior, seguido do seio transversal, como ocorreu nesse caso. Mais raramente podem também afetar o seio sigmoide.<sup>12</sup>

Apesar do estado pró-trombótico da SN, *per se*, para justificar a ocorrência de tromboembolismo, pela sua raridade em pediatria, é recomendada a pesquisa de trombofilias hereditárias.<sup>13</sup>

O tratamento inclui, além da corticoterapia para induzir a remissão da SN e controlar a proteinúria, o uso de antitrombóticos.<sup>14</sup> É recomendado que, após a confirmação diagnóstica de complicação tromboembólica, seja instituída de imediato a terapêutica antitrombótica com esquema inicial de heparina de baixo peso molecular por 5 a 7 dias, passando depois a via oral por mais 3 a 6 meses (INR alvo 2-3). É recomendada a sua manutenção até a remissão ou enquanto houver proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia < 2g/dL ou ambos. Não estão comprovados benefícios dessa terapêutica profilática nos casos de SN sem tromboembolismo.<sup>15</sup>

São fatores de mau prognóstico uma escala de Glasgow inicial inferior a 12, com aumento do risco de recorrências até 13% após 12 a 18 meses do evento inicial. Outros fatores associados a risco de recorrência são a hipoalbuminemia < 2g/dL, como era o caso dessa paciente, inferior a 2 anos, fibrinogênio > 6g/L e AT < 70%, não recanalização do vaso e trombofilia congênita, nomeadamente a mutação G20210A do fator II da coagulação.<sup>14</sup>

A morbidade a longo prazo prende-se essencialmente às sequelas neurológicas, podendo persistir os déficits motores, convulsões e atraso do desenvolvimento psicomotor. As sequelas de trombose cerebral no recém-nascido podem apenas manifestar-se em idade escolar por déficits de atenção e alterações da compreensão.<sup>3,8</sup>

A trombose cerebral na SN pediátrica é uma condição rara, mas que pode condicionar sequelas neurológicas permanentes. A sua raridade e clínica inespecífica dificultam o diagnóstico, portanto a suspeição clínica é essencial. A imagem precoce é fundamental para a confirmação diagnóstica. A boa evolução clínica depende da instituição de terapêutica adequada, com antitrombóticos.

## REFERÊNCIAS

1. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:989-97.
2. Andolino TP, Reid-Adam J. Nephrotic syndrome. *Pediatr Rev* 2015;36:117-25; quiz 126, 129.
3. Torres RA, Torres BR, de Castilho AS, Honorato R. Venous sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome: a case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26:430-4.
4. Kaku Y, Ohtsuka Y, Komatsu Y, Ohta T, Nagai T, Kaito H, et al.; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome 2013: general therapy. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:34-53.

5. Ghedira Besbes L, Haddad S, Gabsi A, Hassine M, Ben Meriem C, Guediche MN. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with idiopathic nephrotic syndrome. *Case Rep Nephrol* 2011;2011:724950.
6. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:271-80.
7. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-46.
8. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al.; 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;6:595-603.
9. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;10:88-99.
10. Tavit B, Kara F, Topaloglu R, Aytac S, Unal S, Kuskonmaz B, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:506-13.
11. Giraldo EA, Petrinjac-Nenadic R. The "cord sign" in cerebral venous thrombosis associated with high plasma levels of factor VIII. *Neurocrit Care*. 2011;15:186-9.
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;165:709-16.
13. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009;155:105-10, 110.e1.
14. Samuel S, Scott S, Morgan C, Dart A, Mammen C, Parekh R, et al. The Canadian Childhood Nephrotic Syndrome (CHILDNEPH) Project: overview of design and methods. *Can J Kidney Health Dis* 2014;1:17.
15. Bhoobun S, Jalloh AA, Jacobsen KH. Cerebral venous thrombosis in a child with nephrotic syndrome: case report. *Pan Afr Med J* 2012;13:57.