

Tromboembolismo venoso em idade pediátrica

Helena Pereira¹; Marisa Sousa¹; Pratima Isvarlal^{II}; Nilza Ferreira¹

VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CHILDREN

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism is rare among children and has a multi-factorial aetiology. It's important to establish the diagnosis and evaluate the functional prognosis.

Case report: A previously healthy 11 year old adolescent was observed in the emergency room with clinical signs of superficial venous thrombosis of the upper limb. Laboratorial evaluation showed a sedimentation rate, coagulation study, autoimmune antibodies and homocysteine with normal values. Testing for heritable thrombophilia revealed prothrombin mutation (G20210A, heterozygosity) and mutation of PAI-1 (4G e -844A), both of which are associated with hypercoagulable state and indication to do prophylaxis with low molecular weight heparin in higher risk situations.

Discussion/Conclusion: The rarity of thromboembolic events at this age and the atypical localization lead to an exhaustive laboratorial evaluation. Thrombophilia mutations may clinically become evident in adolescence, and its detection is important because of children's lifestyle and the need of prophylactic treatment in some situations.

Key-words: Adolescence, prophylaxis, thrombophilia, thrombophlebitis.

Resumo

Introdução: O tromboembolismo venoso é uma entidade rara em idade pediátrica, de etiologia multi-fatorial, sendo importante estabelecer o seu diagnóstico e avaliar o prognóstico funcional.

Caso clínico: Adolescente de 11 anos, habitualmente saudável, observada no Serviço de Urgência por clínica compatível com trombose venosa superficial do membro superior. Da investigação realizada, controlo analítico incluindo velocidade de sedimentação, coagulação, auto-imunidade e homocisteína com valores dentro da normalidade. Efetuado estudo genético de trombofilias, apresentando mutação do gene da protrombina (G20210A, em heterozigotia) e mutações do PAI-1 (4G e -844A), associadas a estado de hipercoagulabilidade, com indicação para profilaxia com heparina de baixo peso molecular em situações de maior risco.

Discussão/Conclusão: A raridade do evento tromboembólico, associada à localização atípica do quadro inaugural, conduziu a uma investigação exhaustiva. As alterações da trombofilia podem ter a sua manifestação inicial na adolescência, sendo importante a sua deteção pelas implicações no dia-a-dia do indivíduo e necessidade de atitudes profiláticas em situações particulares.

Palavras-chave: Adolescência, profilaxia, trombofilia, tromboflebite.

Nascer e Crescer 2014; 23(2): 83-86

^I S. Pediatria, CH Trás-os-Montes e Alto Douro. 5000-508 Vila Real, Portugal. hiapereira@gmail.com; mvcabanas@chtmad.min-saude.pt; nsferreira@chtmad.min-saude.pt

^{II} S. Imunohemoterapia, CH Trás-os-Montes e Alto Douro. 5000-508 Vila Real, Portugal. pisvarlal@chtmad.min-saude.pt

INTRODUÇÃO

O alargamento da idade de atendimento pediátrico até aos 18 anos em Portugal, em vigor desde 2010, levou a que os Pediatras passassem a contactar com patologias diferentes das habitualmente observadas.

Embora a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em idade pediátrica seja substancialmente inferior ao observado em adultos, constitui uma entidade com importância crescente. Estima-se uma incidência de 0,07/10.000 e uma taxa de mortalidade aproximada de 2,2%.⁽¹⁾

Os recém-nascidos e adolescentes constituem os grupos mais afetados, embora possa ocorrer em todas as idades.⁽²⁾ Não se verifica diferença na distribuição por sexos, à exceção da adolescência, onde se verifica maior prevalência no sexo feminino associado ao uso de contraceptivos orais.⁽³⁾

A trombose venosa superficial (TVS) caracteriza-se pela presença de um trombo no lúmen de uma veia superficial, acompanhado de reação inflamatória da sua parede e tecidos adjacentes, alterações tróficas da pele e impotência/limitação funcional. Ao exame objetivo evidencia-se um cordão palpável, quente, doloroso e hiperemiado no curso de uma veia superficial.⁽⁴⁾ A tríade de Virchow (estase, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade), constitui a base da patogenia subjacente.⁽⁵⁾

A etiologia é multi-fatorial, existindo na maioria dos casos algum fator de risco subjacente; apenas 5% dos casos são descritos como idiopáticos. O principal fator de risco é a presença de cateter venoso central.⁽⁶⁾ A maioria dos episódios associados à presença de cateteres ocorre no sistema venoso dos membros superiores, associado a cateterização da veia jugular ou da subclávia. Os cateteres femorais são menos comumente usados, podendo verificar-se igualmente associação com eventos tromboembólicos.⁽⁶⁾

Outros fatores de risco podem estar subjacentes: traumatismo, doenças associadas a estados de hipercoagulabilidade (neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, patologia renal, diabetes *mellitus*, doença inflamatória intestinal), infeções, uso de contraceptivos orais, cirurgia prévia e anomalias da coagulação hereditárias ou adquiridas (mutação do fator V de Leiden, défice de proteína C, de proteína S ou de antitrombina III, hiperhomocisteinemia, presença de anticorpos antifosfolipídicos, anticorpos anti-cardiolipina ou anticoagulante lúpico).⁽⁷⁾

A TVS era previamente encarada como uma doença auto-limitada, de baixa morbilidade e com pequeno potencial para complicações, sendo o seu tratamento sintomático. Contudo, publicações recentes demonstram elevada frequência de tromboembolismo pulmonar associado à TVS, o que obrigou a alterações na abordagem diagnóstica e terapêutica. Estima-se que a ocorrência de um episódio espontâneo de TVS aumente em cerca de dez vezes o risco de desenvolver trombose venosa profunda nos seis meses subsequentes, com risco absoluto de 2,7%.⁽⁸⁾ Em termos terapêuticos, estão recomendadas medidas que reduzam a estase e aumentem a velocidade de fluxo venoso. De entre essas medidas, a deambulação e o repouso em Trendelenburg, ao favorecerem o retorno venoso, são as mais

comuns e com maior aceitação na comunidade médica. A aplicação de calor húmido, ao exercer uma ação anti-inflamatória local, é comumente utilizada.⁽⁹⁾

A taxa de recorrência de fenómenos tromboembólicos em idade pediátrica é de cerca de 6%.⁽³⁾

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo feminino, 11 anos, sem antecedentes pessoais fisiológicos ou patológicos de relevo.

Observada no Serviço de Urgência devido a eritema localizado ao membro superior esquerdo, com 24 horas de evolução, o qual tinha início na flexura do cotovelo e extensão ao antebraço, percorrendo o trajeto venoso até ao dorso da mão, acompanhado de calor e dor. Negado traumatismo, cirurgia recente, lesão de picada, hábitos toxicómanos ou uso de contraceptivos orais. Sem perda ponderal recente, mal-estar geral ou sudorese noturna. Ausência de antecedentes pessoais ou familiares de patologia tromboembólica.

Perante o quadro clínico, foi colocada a hipótese de diagnóstico de trombose venosa superficial (Figura 1). Foi contactado o Serviço de Cirurgia Vasculardo Hospital de referência que orientou a terapêutica, tendo sido medicada com heparina de baixo peso molecular (HBPM) durante quinze dias, anti-inflamatórios, calor húmido local e drenagem postural. A adolescente foi referenciada a Consulta Externa de Pediatria, para prossecução do estudo.



Figura 1 – Trombose venosa superficial do membro superior

Foi observada após término do tratamento, com boa evolução clínica e regressão dos sinais inflamatórios.

Um mês após o episódio agudo, apresentava lesões de lipodermatoesclerose localizadas ao trajeto venoso.

Da investigação analítica realizada, que incluiu hemograma, velocidade de sedimentação, estudo da coagulação, estudo da auto-imunidade e doseamento da homocisteína, não foram detetadas alterações. Anticorpos anti-cardiolipina e anti- β 2 microglobulina com valores dentro da normalidade. O anticoagulante lúpico revelou-se positivo num primeiro doseamento. Foi efetuada repetição do doseamento do anticoagulante lúpico, o qual se revelou negativo em segunda instância.

O estudo genético de trombofilias revelou alterações, apresentando mutação do gene da protrombina G20210A, em heterozigotia e mutações do PAI-1 (4G e -844A). Tais alterações contribuem para um estado de hipercoagulabilidade, com indicação para profilaxia com heparina de baixo peso molecular em situações de maior risco.

Seis meses após episódio agudo, a adolescente apresentava-se assintomática e sem lesão residual.

DISCUSSÃO

Os eventos tromboembólicos venosos parecem estar a aumentar na população pediátrica, em parte devido aos avanços terapêuticos e estratégias mais invasivas na abordagem de patologias previamente associadas a elevada taxa de mortalidade, como cardiopatias congénitas, trauma, sépsis ou patologia neoplásica. No entanto, permanece uma entidade rara em Pediatria. Vários mecanismos contribuem, enquanto fatores protetores, para uma menor incidência de TEV comparativamente à idade adulta: menor capacidade de produção de trombina, maior aptidão da β 2-macroglobulina para inibir a trombina e maior potencial anti-trombótico da parede dos vasos sanguíneos.⁽²⁾

Frequentemente, fatores de risco hereditários interagem com fatores de risco transitórios (adquiridos e/ou ambientais), aumentando o "potencial trombótico", podendo resultar num risco superior à soma das contribuições individuais.

Um dos fatores etiológicos que pode estar subjacente são as alterações da trombofilia. Em crianças com TEV, a prevalência de trombofilia subjacente varia entre 10-59%. Tais alterações incluem, por ordem decrescente de prevalência, mutação no fator V de Leiden (4,7-13%), variante G20210A da protrombina (2,3-3%), défice de antitrombina (1%), défice de proteína S (1-1,2%) e de proteína C (0,6-1%), defeitos combinados (2,6%) e aumento da lipoproteína a (7,5%).⁽¹⁰⁾

As trombofilias correspondem a situações de predisposição hereditária ao aparecimento de fenómenos tromboembólicos. Em portadores de alterações da trombofilia, estes eventos tendem a ocorrer em idades precoces (antes dos 45-50 anos). Uma história familiar de trombose venosa pode ser identificada em cerca de um terço dos casos.⁽¹¹⁾ No entanto, estudos recentes revelam que a presença de história familiar positiva para TEV não constitui fator de risco para recorrência, caso tenham sido excluídos défice de antitrombina, proteína C ou S.⁽¹²⁾

As indicações para realização de estudo genético das trombofilias permanecem fonte de controvérsia no seio da comunidade científica.^(13,14) Existem poucos casos descritos na literatura de TEV localizado ao membro superior e não associado à presença de cateterização. Segundo *Jodi et al.*, a evidência de trombose em locais pouco habituais (veias intra-abdominais, membros superiores, retina ou sistema nervoso central) constitui indicação para investigação de alteração da trombofilia subjacente.⁽¹⁵⁾

No caso descrito, a raridade do evento tromboembólico, associada à localização atípica do quadro inaugural, conduziu a uma investigação exaustiva na busca da etiologia subjacente. O anticoagulante lúpico deve ser determinado em duas ocasiões distintas, de preferência por dois métodos diferentes, com intervalo mínimo de 12 semanas entre os doseamentos, dada a sua baixa sensibilidade inicial; somente a persistência da positividade é valorizada. A realização do estudo genético das trombofilias permitiu identificar alterações que predispõem a um risco aumentado de TEV. A variante em heterozigotia do F2 G20210A está associada a um risco acrescido de trombose venosa em duas a quatro vezes e as mutações do PAI-1 (alelos 4G e -844A) encontram-se igualmente relacionados a aumento do risco trombótico.

As mutações descritas neste caso não constituem indicação para anticoagulação a longo prazo. No entanto, existe benefício e indicação para realização de profilaxia com HBPM em situações de risco, como gravidez, pré-operatório ou viagens prolongadas.⁽¹⁴⁾

CONCLUSÃO

Embora raro, o TEV em idade pediátrica associa-se a uma morbimortalidade importante, tornando-se indispensável que todo o médico que lida com crianças ou adolescentes tenha conhecimento desta patologia e equacione este diagnóstico ante a presença de sinais ou sintomas sugestivos. As alterações da trombofilia podem ter a sua manifestação inicial na adolescência, sendo importante a sua deteção pelas implicações no dia-a-dia do indivíduo e pela necessidade de atitudes profiláticas em situações particulares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83:1251-7.
2. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1443-55.
3. Maffei FH, Yoshida WB, Lastória S. Venous thromboembolism in children and adolescents. *J Vasc Br* 2002; 1:121-8.
4. Kalodiki E, Nicolaidis AN. Superficial thrombophlebitis and low-molecular-weight heparins. *Angiology* 2002; 53:659-63.
5. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143:180-90.
6. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdoell, de Veber G, et al. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost* 2004; 92:722-8.
7. Loureiro C, Rezende T. Tromboembolismo venoso aos 6 anos. *Acta Pediatr Port* 2007; 38:265-7.
8. Van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? *J Fam Pract* 2006; 55:52-7.
9. Sobreira ML, Yoshida WB, Lastória S. Superficial thrombophlebitis: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *J Vasc Bras* 2008; 7:131-43.
10. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011; 159:663-9.
11. Silva AS, Brazão ML, Granito S, Escórcio S, Jardim M, Silva S, et al. Distúrbios pró-trombóticos e trombofilias. *Rev Med Int* 2010; 17:49-64.
12. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
13. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandão L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118:1373-82.
14. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006; 4:15.
15. Segal JB, Streiff MB, Hoffman LV, Thornton K, Bass EB. Management of Venous Thromboembolism: a systematic review for a practice Guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146:211-22.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Helena Isabel de Almeida Pereira
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Unidade de Vila Real, Serviço de Pediatria
Avenida da Noruega
5000-508 Vila Real, Portugal
E-mail: hiapereira@gmail.com

Recebido a 27.12.2012 | Aceite a 06.12.2013