



Trombose da veia renal no período neonatal

Sofia Morais, Raquel Santos, Clara Gomes, António Jorge Correia

Unidade de Nefrologia – Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

Introdução: A trombose da veia renal (TVR) no período neonatal é uma entidade rara. As complicações a longo prazo incluem hipertensão arterial, atrofia renal e insuficiência renal crónica.

Objectivo: Revisão da abordagem das atitudes na fase aguda e evolução a longo prazo das crianças com TVR neonatal seguidas numa consulta de Nefrologia Pediátrica.

Material e métodos: Análise retrospectiva dos processos das crianças com antecedentes de TVR no período neonatal. Foram avaliados os factores de risco predisponentes para TVR, o tratamento e a evolução.

Resultados: Foram incluídas sete crianças, com predomínio do sexo masculino (2,5:1). A TVR foi unilateral à esquerda em cinco casos e bilateral nos outros dois. A apresentação ocorreu entre as primeiras horas de vida e o 12º dia de vida. As manifestações mais frequentes foram a hematuria macroscópica (6/7), a trombocitopenia (6/7) e a massa abdominal (4/7). Quatro crianças desenvolveram insuficiência renal aguda. Todas as crianças, excepto uma, efectuaram estudo para trombofilia, encontrando-se alterações em três: uma com défice de factor V Leiden e duas irmãs com heterozigotia para mutação Protrombina 202106/A. O tratamento foi expectante em três crianças, duas foram tratadas com heparina em perfusão e as restantes com heparina de baixo peso molecular. Uma das crianças com trombose bilateral evoluiu para insuficiência renal crónica e as restantes desenvolveram atrofia do rim afectado.

Conclusão: A TVR pode condicionar sequelas renais graves sendo mandatário o acompanhamento destas crianças a longo prazo. O estudo do risco de trombofilia é essencial, de forma a evitar novos eventos trombóticos.

Palavras-chave: Recém-nascido, Trombose da veia renal, Trombofilia, Tratamento

Acta Pediatr Port 2010;41(2):82-5

Renal vein thrombosis in the neonatal period

Abstract

Background: Renal vein thrombosis (RVT) in the neonatal

period is a rare clinical entity. The renal complications include arterial hypertension, renal atrophy and chronic renal insufficiency.

Aim: To review the attitudes on the management during the acute phase and the complications on follow-up of children with neonatal RVT followed in a Pediatric Nephrology Unit.

Material and Methods: Retrospective analysis of the records of children with antecedents of RVT in the neonatal period. Risk factors for RVT, treatment and long-term outcome were evaluated.

Results: Enrolled were seven children, with predominance of male patients (2.5:1). RVT was unilateral on the left side in five cases and bilateral in the other two. The first symptoms occurred between the first hours and the 12th day of life. The most frequent clinical signs were macroscopic hematuria (6/7), thrombocytopenia (6/7) and abdominal mass (4/7). Four children developed acute renal failure. All but one children were investigated for prothrombotic risk factors: one had factor V Leiden mutation and in two sisters a prothrombin gene mutation 202106/A was detected. Treatment was supportive in three children, two were treated with unfractionated heparin and the other one with low molecular weight heparin. On follow-up, one children with bilateral thrombosis developed chronic renal failure and all the other renal atrophy.

Conclusion: RVT can lead to serious renal damage, which justifies a close follow-up of affected children. The investigation for prothrombotic risk factors is essential in order to prevent other thrombotic events.

Key-words: Newborn, Renal Vein Thrombosis, Thrombophilia, Treatment

Acta Pediatr Port 2010;41(2):82-5

Introdução

A trombose da veia renal (TVR) é uma entidade clínica rara, potencialmente fatal, podendo levar a sequelas renais graves a longo prazo ^{1,2}. Compreende aproximadamente 10% das trombooses venosas do recém-nascido e, neste grupo, é a forma

Recebido: 26.01.2009

Aceite: 15.04.2010

Correspondência:

Sofia Morais
Hospital Pediátrico
Avenida Bissaya Barreto
3000-076 Coimbra
moraisofia@gmail.com

mais comum de trombose não associada a cateter vascular ^{2,3}. A TVR ocorre predominantemente no período neonatal e a sua incidência diminui significativamente após o primeiro ano de vida ⁴. A incidência exacta é difícil de determinar dada a falta de estudos epidemiológicos de larga escala, variando entre 0,5/1000 admissões em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais e 2,2/100000 nados vivos ^{5,6}.

Apesar da sua etiologia não ser ainda completamente compreendida, os mecanismos propostos incluem a hipoperfusão renal, hiperosmolaridade, hipercoagulabilidade e hiperviscosidade. Assim, esta patologia encontra-se frequentemente associada a estados de desidratação, sépsis, asfixia, prematuridade, choque, cardiopatia congénita cianótica, policitemia, diabetes materna, parto traumático, defeitos congénitos das veias renais e aplicação de cateteres venosos umbilicais ^{2,4}. Estudos recentes têm salientado que as crianças com TVR têm uma maior probabilidade de ter defeitos protrombóticos do que a população em geral, enfatizando a necessidade do seu rastreio. Estas alterações incluem: mutação do factor V Leiden (1691 G→A), deficiência proteína C e S, mutação da protrombina (20210G→A), mutação da metileno-tetra-hidrofolato reductase (MTHFR) e elevação da lipoproteína (a) ^{1,3,4}.

A tríade clássica compreende uma massa abdominal palpável, hematuria e trombocitopenia; no entanto, também pode manifestar-se com proteinúria, oligúria, hipertensão arterial e insuficiência renal ^{3,4}.

Dada a falta de estudos não aleatorizados, não existe consenso em relação ao tratamento da TVR neonatal. Os dados disponíveis são referentes a estudos retrospectivos de pequenas séries de casos, tornando assim discutível a melhor abordagem: tratamento conservador, heparina e/ou fibrinolíticos ^{2,7}.

Apesar da diminuição progressiva da mortalidade nos últimos anos, consequente à melhoria no tratamento de suporte e nas técnicas de diagnóstico, a TVR continua associada a sequelas graves a longo prazo, como insuficiência renal crónica, hipertensão arterial e atrofia renal ^{3,8}.

Foi objectivo rever os casos das crianças seguidas em consulta de Nefrologia Pediátrica após ocorrência de TVR no período neonatal: a abordagem das atitudes na fase aguda, o rastreio de factores protrombóticos associados e a evolução a longo prazo.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo com análise dos processos das crianças com TVR no período neonatal, seguidas na nossa consulta desde Janeiro de 1993 até Setembro de 2008.

As variáveis analisadas compreenderam os factores de risco, predisponentes para TVR, o tratamento e a evolução. Como factores de risco, foram avaliados: prematuridade, tipo de parto, asfixia, desidratação, sépsis, cardiopatia congénita, policitemia, presença de cateteres venosos umbilicais, factores protrombóticos, diabetes materna e antecedentes familiares nomeadamente a presença de patologia trombótica.

Resultados

A amostra incluiu sete crianças, sendo cinco do sexo masculino. Duas nasceram prematuramente, entre as 33 e as 36 semanas de gestação (Quadro I) e todas excepto duas (uma grande e outra leve para a idade gestacional) tinham peso de nascimento adequado à idade gestacional. Três crianças nasceram por cesariana, duas delas por sofrimento fetal agudo. Exceptuando um recém-nascido que necessitou de reanimação com máscara insufladora e outro com tubo endotraqueal, os restantes tiveram uma boa adaptação à vida extra-uterina, tendo em conta o índice de Apgar ao 1º, 5º e 10º minutos. Dentro das comorbilidades, um recém-nascido teve síndrome de dificuldade respiratória e apneias com necessidade de ventilação invasiva e outro teve Doença de Membranas Hialinas.

Todos apresentaram pelo menos um factor de risco para TVR. Dentro dos factores protrombóticos, apenas numa das crianças

Quadro I – Factores de risco, dia e forma de apresentação da Trombose da Veia Renal

Casos	IG	Factores de risco	Factores Protrombóticos	Dia de Apresentação	Forma de Apresentação	Rim afectado	Extensão para VCI	Hemorragia da Glândula Suprarrenal
1	38	Sépsis	Normal	2	Hematuria, Trombocitopenia, Massa abdominal, HTA, Proteinúria, IR	Esquerdo	Não	Não
2	39	Sépsis	Heterozigotia PRT20210 G/A	1	Não descrito	Bilateral	Não	Sim
3	37	Diabetes materna	Não realizado	1	Hematuria, Trombocitopenia, Massa abdominal, IR	Esquerdo	Não	Sim
4	39	Sépsis	Heterozigotia PRT20210 G/A	1	Hematuria, Trombocitopenia, IR	Esquerdo	Sim	Sim
5	40	Sépsis	Normal	3	Hematuria, Trombocitopenia, IR	Bilateral	Não	Não
6	36	Diabetes materna	Défice factor V Leiden	3	Hematuria, Trombocitopenia, Massa abdominal, HTA	Esquerdo	Sim	Sim
7	33	CVU, LIG	Normal	12	Hematuria, Trombocitopenia, Massa abdominal, HTA	Esquerdo	Não	Não

CVU=Cateter Venoso Umbilical; HTA= Hipertensão Arterial; IG=Idade Gestacional; IR=Insuficiência Renal; LIG=Leve para Idade Gestacional; VCI= Veia Cava Inferior

não foi realizado o estudo para risco de trombofilia. Dos seis casos avaliados, três revelaram alterações: uma criança com défice de factor V de Leiden e duas irmãs com heterozigotia para PRT 20210G/A. De referir que o diagnóstico de TVR neonatal e posteriormente do risco de trombofilia numa destas irmãs, foi realizado retrospectivamente, após o diagnóstico de TVR e da mutação para protrombina na irmã mais nova.

Quanto à forma de apresentação (Quadro I), quatro crianças manifestaram a tríade clássica de trombocitopenia, hematúria e massa abdominal; quatro dos recém-nascidos desenvolveram insuficiência renal aguda. A apresentação do quadro ocorreu entre as primeiras horas de vida e o décimo segundo dia de vida. A TVR foi bilateral em dois dos casos e no rim esquerdo nos restantes. Em dois dos casos houve extensão do trombo para a veia cava inferior e em quatro associou-se a hemorragia da glândula suprarrenal.

O diagnóstico foi feito por ecografia em todos os casos, sendo complementado com doppler em quatro deles.

O tratamento foi conservador em três crianças (uma delas com atingimento bilateral), duas foram tratadas com heparina em perfusão e as restantes com heparina de baixo peso molecular; nenhuma foi tratada com fibrinolíticos (Quadro II).

A idade na última consulta variou entre os 14 meses e os 15 anos de idade, com uma mediana de cinco anos. Uma das crianças com TVR bilateral, evoluiu para insuficiência renal crónica e as restantes desenvolveram atrofia do rim afectado.

Na data da última avaliação, exceptuando a criança com insuficiência renal crónica, nenhuma apresentava proteinúria significativa, hipertensão arterial ou registo de novos eventos trombóticos.

Discussão

A TVR é a trombose não relacionada com cateter vascular mais comum na infância, ocorrendo predominantemente no período neonatal^{2,3,8}. Tem sido alvo de controvérsia na literatura a sua abordagem na fase aguda e o eventual rastreio de factores protrombóticos, dada a falta de estudos prospectivos não aleatorizados, que permitam uma uniformização das atitudes^{2,7,8}. Tal como a maioria dos estudos publicados, o nosso constitui uma pequena série, o que não permite retirar conclusões acerca das melhores atitudes.

De acordo com o descrito na literatura, também encontramos um predomínio do sexo masculino^{1,4,8-10}. Os rapazes têm um risco superior de malformações congénitas renais, podendo haver diferenças estruturais subtis que predisponham para TVR, o que poderia explicar este aumento de frequência¹. Coincidindo igualmente com outros estudos, o atingimento unilateral foi mais frequente, sendo predominante no rim esquerdo^{1,8-10}; no nosso caso, correspondeu à totalidade dos casos unilaterais. A explicação deste facto poderá residir nas diferenças anatómicas entre a veia renal esquerda e a direita¹. Da mesma forma, alguns autores salientam o achado de que a hemorragia da glândula suprarrenal está associada a TVR do rim esquerdo⁹. Este dado parece estar relacionado com o facto da veia suprarrenal esquerda drenar na veia renal do mesmo lado e da direita drenar directamente na veia cava inferior. Na nossa amostra, a hemorragia da glândula suprarrenal ocorreu em quatro casos, três deles associados a TVR esquerda.

Apesar da maioria das vezes encontrarmos um dos sinais que compõem a tríade diagnóstica (hematúria macroscópica, massa abdominal palpável e trombocitopenia), é pouco frequente o achado do conjunto^{1,8,11}. Este facto salienta a importância da suspeição clínica do diagnóstico de TVR. No entanto, em quatro dos sete casos descritos, foi documentada a tríade diagnóstica.

Seis crianças desenvolveram sintomas entre as primeiras horas e o terceiro dia de vida. De acordo com uma revisão sistemática da literatura realizada entre 1992 e 2006, a apresentação clínica ocorreu *in-utero* em sete por cento dos casos, nos três primeiros dias de vida em 67% ou entre os três dias e o primeiro mês de vida (26%)⁸. Tendo em conta que alguns dos casos descritos em diferentes estudos foram diagnosticados *in-utero* ou se manifestaram com alterações perinatais (como sofrimento fetal agudo ou restrição crescimento intra-uterino), há autores que sugerem uma mudança da terminologia para TVR perinatal^{1,11}.

Também em concordância com o que está descrito na literatura, identificou-se nos casos analisados pelo menos um factor de risco^{8,10}. Apesar de defendido que a TVR é uma patologia multifactorial, nas publicações foi encontrada uma maior frequência de factores protrombóticos comparativamente a grupos controlo de crianças saudáveis, o que sugere uma relação causal^{1,3,4,12}. No entanto, a contribuição destes factores para a patogénese da trombose neonatal ainda permanece por esclarecer¹³. Apesar disso, a maioria dos estudos salienta a importância do rastreio de trombofilia nos recém-nascidos com

Quadro II – Tratamento da Trombose da Veia Renal na fase aguda e acompanhamento

Casos	Tratamento	Idade da última consulta	Sequelas	Cintigrafia Renal
1	Conservador	15 anos	Rim atrófico	Função diferencial: RE=2% RD=98%
2	Conservador	13 anos	Rim atrófico	Função diferencial: RE=2% RD=98%
3	Conservador	11 anos	Rim atrófico	Função Diferencial: RE=14% RD=86%
4	Heparina	5 anos	Rim atrófico	Função Diferencial: RE=4% RD=96%
5	Heparina	3 anos	Insuf. Renal Crónica	
6	Enoxiparina	21 meses	Rim atrófico	Exclusão funcional do RE
7	Enoxiparina	14 meses	Rim hipoplásico	Função Diferencial: RE=34%; RD=66%

RD= Rim Direito; RE= Rim Esquerdo

TVR não relacionada com catéter. A identificação de uma tendência protrombótica é essencial para prevenir futuros eventos trombóticos em situações de alto risco (como imobilização, cirurgias e gravidez) e para rastrear os familiares das crianças afectadas. O risco de recorrência do evento trombótico ocorre sobretudo na puberdade ⁴. Assim, é sugerido que, perante uma TVR no recém-nacido, sejam doseados: tempo protrombina, tempo tromboplastina parcial, plaquetas, fibrinogénio, antitrombina III, proteína S e C, mutação do factor V Leiden e da protrombina 20210G→A, anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina maternos. Caso a trombose seja severa, recorrente ou espontânea deve ser igualmente avaliada a lipoproteína (a), deficiência de metilenotetrahydrofolato reductase ou plasminogénio e disfibrinogenemia ³. Identificámos três crianças com alterações protrombóticas. Numa delas a identificação de heterozigotia para a protrombina 20210G→A permitiu também o diagnóstico na irmã mais velha, com implicações terapêuticas para profilaxia anti-trombótica em situações de risco e contra-indicação do uso de contraceptivos hormonais.

Como já foi referido, o tratamento permanece controverso. Para além da falta de estudos em larga escala, os artigos publicados diferem nas conclusões no que concerne ao efeito da anticoagulação na evolução a curto e a longo prazo ^{4,8,9,11,14,15}. Segundo uma revisão sistemática da literatura durante 15 anos, a evolução foi similar entre os grupos com tratamento de suporte e os com heparina, sugerindo que a TVR por si só conduz para lesões renais irreversíveis, independentemente da terapia anticoagulante ⁸. Para além disso, o tratamento com heparina poderá ter efeitos secundários, com aumento das complicações hemorrágicas. No entanto, segundo as recomendações do 7th American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy in Children, a terapêutica com heparina fraccionada ou de baixo peso molecular é recomendada quando a TVR é unilateral e se estende para a veia cava inferior, de forma a evitar extensão da trombose e embolismo pulmonar. Quando a TVR é bilateral, é sugerido tratamento com heparina não fraccionada e fibrinolíticos ².

A eficácia e segurança do uso de fibrinolíticos permanece também por esclarecer, tendo igualmente em conta o risco de hemorragia, nomeadamente intraventricular ^{8,16,17}. Dado o número pequeno de casos, não é possível tirarmos conclusões do nosso estudo quanto à relação entre o tratamento e o desenvolvimento de sequelas.

Todas as crianças do nosso estudo desenvolveram importantes sequelas renais. Tal como amplamente descrito, a TVR neonatal evolui a longo prazo para lesões renais sequelares, nomeadamente hipertensão arterial, atrofia renal e insuficiência renal crónica ^{1,3,8,9,18}.

A TVR neonatal é uma entidade clínica rara mas cuja suspeição clínica precoce é importante, de forma a iniciar atempadamente o tratamento. O rastreio do risco protrombótico na criança afectada e seus familiares é essencial, de forma a podermos prevenir futuros eventos trombóticos em situações de alto risco. O tratamento com anticoagulantes e fibrinolíticos permanece controverso, não havendo dados que comprovem a sua influência sobre as lesões sequelares. Estas últi-

mas são frequentes nesta patologia, sendo mandatário o seguimento a longo prazo destas crianças.

Referências

1. Wynyard PJD, Bharucha T, De Bruyn R, Dillon MJ, Hoff W, Trompeter RS *et al*. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F273-8
2. Monagle P, Chan A, Massicote P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic Therapy in Children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126: 645-87
3. Chan AKC. Pathogenesis, clinical features and diagnosis of thrombosis in the newborn. *Uptodate* 2008 Jan. Acessível em http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_hem/11046
4. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004;104:1356-60
5. Schimdt B, Andrew M. Neonatal Thrombosis: Report of a prospective Canadian and International Registry. *Pediatrics* 1995;5:939-43
6. Bokenkamp A, Von Kries R, Nowak-Gottl U, Gobel U. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. *Eur J Pediatr* 2000;159 :44-8
7. Chan AKC. Management of thrombosis in the newborn. *Uptodate* 2008 Jan. Acessível em http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_hem/10836
8. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S *et al*. Neonatal renal vein thrombosis: Review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007;120:e1278-84
9. Messinger Y, Watterson Sheaffer, Mrozek J, Smith CM, Sinaiko AR. Renal outcome of neonatal renal venous thrombosis: review of 28 patients and effectiveness of fibrinolytics and heparin in 10 patients. *Pediatrics* 2006;118:e1478-84
10. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemot*. 2004; 92:729-33
11. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: A 10-year review. *J Pediatr Surg*. 2000;35:1540-2
12. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W *et al*. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. *Br J Haematol* 2000;111:534-9
13. Kenet G, Maayan- Metzger A, Rosenberg N, Sela BA, Mazkereth R, Ifrah A *et al*. Thrombophilia does not increase risk for neonatal complications in preterm infants. *Thromb Haemost*. 2003;90:823-8
14. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Efficacy and safety of heparin anticoagulation for neonatal renal vein thrombosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:127-31
15. Nowak-Gottl U, Von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two-year survey. *Arch Dis Child* 1997;76: F163-7
16. John CM, Harkensee C. Thrombolytic agents for arterial and venous thromboses in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No: CD004342. DOI:10.1002/14651858.
17. Weinschenk N, Pelidis M, Fiascone J. Combination thrombolytic and anticoagulant therapy for bilateral renal vein thrombosis in a premature infant. *Am J Perinatol* 2001;18:293-7
18. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, Filler G, Shah PS *et al*. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders. *J Pediatr* 2005; 146:811-6