

Trombose Venosa Profunda em Adolescente - Caso Clínico

PATRÍCIA MENDES, MARIA JOÃO PALARÉ, ANABELA FERRÃO, AGUINALDO CABRAL*, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia
*Unidade de Doenças Metabólicas
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria

Resumo

A trombose venosa profunda (TVP) é uma entidade rara na idade pediátrica mas quando presente é causa de morbilidade e mortalidade importantes.

Em 95% dos casos, a TVP tem uma causa subjacente, hereditária ou adquirida que deve ser investigada.

Os autores apresentam o caso clínico de uma adolescente com TVP extensa do membro inferior em que a investigação etiológica revelou a existência de vários factores protrombóticos: síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos, hiperhomocisteinémia relacionada com a mutação C677T do gene da metiltetrahidrofolato-reductase (MTHFR) e ainda uma mutação no gene do inibidor do activador do plasminogénio 1 (PAI 1).

Palavras-chave: Trombose venosa profunda, doença protrombótica hereditária

Summary

Deep Venous Thrombosis in an Adolescent – Case Report

Deep venous thrombosis (DVT) is a relatively rare event in pediatric age, but, when present, cause significant morbidity and mortality.

95% of DVT have an underlying disorder, inherited or acquired, that must be investigated.

The authors report a case of extense DVT in an adolescent which ethiological investigation revealed several prothrombotic states: antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinaemia related with mutation C677T of the methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) gene, and a mutation of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene.

Key-words: Deep venous thrombosis, hereditary prothrombotic disorders

Introdução

A TVP é uma patologia rara em Pediatria com uma incidência calculada de 0,07/10000, cerca de 1/10 da incidência do adulto ^(1,2). Apresenta dois picos etários: nas crianças abaixo de um ano de idade e na adolescência ^(1,2). Ao contrário do adulto em que 40% dos casos são idiopáticos, na criança 95% são secundários ⁽¹⁾. A maioria está relacionada com a utilização de linhas venosas centrais e com os avanços nas medidas de suporte e terapêuticas curativas de patologias graves nomeadamente neoplasias, cardiopatias congénitas, sepsis e prematuridade ^(1,3,4), melhorando a sobrevida destes doentes.

Cerca de 10 a 25% dos casos estão relacionados com patologia hereditária que cursa com hipercoagulabilidade sanguínea e conseqüentemente com maior risco de TVP. O factor V de Leiden (resistência à proteína C activada) é a doença protrombótica hereditária mais frequente sendo a prevalência do estado de heterozigotia na população caucasiana de 3-10% ⁽⁵⁾ e na população portuguesa de 3,5%. São também estados protrombóticos conhecidos: défice de proteína C, proteína S, antitrombina III, a mutação 20210A da protrombina, disfibrinogénias, displasminogénias e uma variante do gene do PAI 1. Nas formas heterozigóticas, geralmente o episódio tromboembólico ocorre em situações que aumentam o risco para estes fenómenos: a imobilização, procedimentos cirúrgicos, traumatismo, gravidez e parto e o uso de anticoncepcionais orais.

A hiperhomocisteinémia é uma doença metabólica que pode ser hereditária ou adquirida e constitui um factor de risco de trombose não só venosa mas também arterial.

A síndrome de anticorpos anti-fosfolípidos é uma patologia adquirida e constitui também um estado de trombofilia conhecido.

A associação de vários factores de risco potencia-se entre si, aumentando o risco de tromboembolismo ^(3,4).

Correspondência: Maria João Palaré
Unidade de Hematologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital Santa Maria

Caso clínico

Adolescente do sexo feminino, 13 anos de idade, raça caucasiana, internada na Unidade de Hematologia do Serviço de Pediatria do HSM por dor e edema do membro inferior esquerdo.

Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes.

Sete dias antes do internamento, na sequência de queda, resultou traumatismo do joelho esquerdo. No dia seguinte surge dor na região inguinal e edema da face supero-interna da coxa esquerda, de aumento progressivo e com extensão a todo o membro, motivo pelo qual recorreu ao serviço de urgência. Ao exame objectivo apresentava sinais inflamatórios de todo o membro inferior esquerdo, com edema duro, generalizado e impotência funcional importante.

Foi realizada ecografia-doppler dos membros inferiores que revelou oclusão das veias popliteia e femoral esquerdas sem sinais de recanalização. A tomografia axial computadorizada (TAC) revelou também oclusão da veia íliaca esquerda.

A investigação laboratorial inicial não revelou alterações nomeadamente o hemograma, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que se encontravam dentro dos limites do normal.

Face ao diagnóstico de TVP íliaca-femoro-popliteia, ficou internada e iniciou terapêutica com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Ao 2º dia, iniciou anticoagulante oral (ACO), tendo suspenso a HBPM ao sétimo dia e após ter atingido o valor do *international normalized ratio* (INR) 2-3.

A evolução clínica foi boa, com desaparecimento da dor e melhoria gradual do edema e da impotência funcional a partir do terceiro dia de terapêutica.

Verificou-se, no entanto, uma difícil estabilização dos valores de INR, com necessidade frequente de monitorização sérica motivo pelo qual suspendeu a terapêutica com ACO e reiniciou HBPM.

O estudo etiológico incluiu doseamento de fibrinogénio, plasminogénio, proteína C, proteína S e antitrombina III que foram normais; resistência à proteína C activada normal; homocisteína total plasmática aumentada 198,48 uM (N 7-12 uM); anticorpos anti-nucleares positivos 1/320 com padrão mosqueado; anticoagulante lúpico positivo, anticorpos anti-cardiolipina negativos; anticorpos anti β_2 glicoproteína 1 negativos. O estudo genético revelou heterozigotia na variante T no gene da metiltetrahidrofolato redutase (mutação C677T), heterozigotia na variante 4G do gene do inibidor do activador do plasminogénio, ausência da mutação do factor V de Leiden e ausência da mutação 20210A no gene da protrombina.

Seis semanas após os primeiros resultados, procedeu-se à repetição dos anticorpos anti-fosfolípidos: anticoagulante lúpico positivo e anticorpos anticardiolipina negativos. O nível sérico de vitamina B6, B12 e ácido fólico foram normais.

A avaliação aos três meses de terapêutica revela apenas um discreto edema do membro afectado e o doppler de controlo revelou a recanalização quase total do trombo, havendo no entanto uma insuficiência valvular significativa.

Discussão e Conclusões

A TVP em Pediatria é idiopática em apenas 5% dos casos, pelo que perante a suspeita diagnóstica é importante a realização de um estudo etiológico. Neste caso foi diagnosticado uma hiperhomocisteinémia, uma síndrome de anticorpos antifosfolípidos e uma heterozigotia para a variante do PAI 1. O traumatismo minor e a imobilização podem ter constituído um factor desencadeante, num contexto multifactorial predisponente para a trombose.

A síndrome de anticorpos antifosfolípidos ou síndrome de Hughes é caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolípidos (AAFL) associados a fenómenos tromboembólicos recorrentes, quer arteriais, quer venosos e abortos de repetição. Pode ser primário se ocorre na ausência de clínica de doença auto-imune ou secundário se associado a uma doença auto-imune, sendo o lúpus eritematoso sistémico a doença mais frequentemente associada ⁽⁶⁾.

Os AAFL são um conjunto heterogéneo de anticorpos que reagem com os fosfolípidos ou com as proteínas ligadas a fosfolípidos, nomeadamente protrombina e β_2 -glicoproteína 1. Os AAFL podem ser divididos em pelo menos três tipos de anticorpos distintos: o anticoagulante lúpico, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti- β_2 glicoproteína 1. O anticoagulante lúpico ou o título alto de anticorpos anticardiolipina IgG parecem ser a associação mais forte com a ocorrência de tromboembolismos ^(6,7).

Os consensos internacionais mais recentes estabeleceram os critérios para o diagnóstico da síndrome de anticorpos antifosfolípidos (quadro 1): a existência de pelo menos um dos dois critérios clínicos (trombose vascular ou complicações da gravidez) e um dos dois critérios laboratoriais ⁽⁸⁾.

O tromboembolismo venoso, em particular a TVP dos membros inferiores, é a manifestação mais frequente da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, ocorrendo em 29 a 55% dos doentes durante um *follow-up* médio de 6 anos. A trombose arterial é menos frequente, sendo o sistema nervoso central o local mais frequentemente afectado (50% dos casos) manifestando-se por acidentes vasculares cerebrais ou acidentes isquémicos transitórios ⁽⁶⁾. Outras

manifestações da síndrome de anticorpos antifosfolípidos são: trombocitopenia (em 40 a 50% dos doentes), anemia hemolítica (em 14 a 23%) e livedo reticularis (em 11 a 22%)⁽⁶⁾.

A hiperhomocisteinemia é uma doença metabólica causada por alterações no metabolismo da metionina e constitui um factor de risco independente para tromboembolismo venoso, assim como para doença arterial vasclusiva⁽⁹⁾. Pode ser uma doença genética por défice de uma das enzimas envolvidas no metabolismo deste aminoácido nomeadamente a cistationa • sintetase, a metionina sintetase e a MTHFR. Recentemente foi identificada uma mutação C677T da enzima MTHFR, caracterizada por termolabilidade e uma actividade enzimática reduzida⁽¹⁰⁾. A heterozigotia e homozigotia para esta mutação são responsáveis por hiperhomo-cisteinemia ligeira a moderada. Para além dos defeitos genéticos a hiperhomocisteinemia pode ser uma doença adquirida causada pela deficiência em vitamina B6, B12 e acido fólico.

A localização da TVP na criança é em cerca de dois terços dos casos no sistema venoso superior, o que está relacionado com colocação preferencial do CVC nesta área (2,4). Nos casos não relacionados com CVC, a localização mais frequente é o sistema venoso dos membros inferiores.

As manifestações clínicas são a dor, edema locais e alteração da coloração da pele da região afectada. No entanto, a clínica pode ser frustrante, sendo necessário um elevado índice de suspeição.

O exame complementar de diagnóstico clássico é a venografia mas o ecografia-doppler é fiável e menos invasiva, tendo particular interesse nestes grupos etários⁽³⁾.

As complicações agudas da TVP são a embolia pulmonar, extensão para o coração e a morte (2,2%)^(1,2). A longo prazo, as complicações são a recorrência dos fenómenos tromboembólicos e a síndrome pós-flebítica com uma incidência na criança de 8% e 10-12% respectivamente⁽⁴⁾. A síndrome pós-flebítica é causada pela lesão das válvulas perforantes que se tornam incompetentes, permitindo que o sangue se dirija do sistema venoso profundo para o superficial. Manifesta-se por edema, dor, pigmentação e induração da pele e úlceras de estase. Os sintomas podem ser precoces ou até cinco a dez anos após a TVP⁽⁴⁾. No caso clínico apresentado, o doppler realizado três meses após a TVP revelou uma insuficiência valvular significativa, sendo por isso importante a indicação de medidas tendo em vista a prevenção desta síndrome nomeadamente a evicção do ortostatismo prolongado e o uso de meias de contenção.

Até recentemente, o tratamento da TVP na criança assentava na heparina clássica não fraccionada (HNF) e nos anticoagulantes orais (ACO). No entanto, o uso de ambos os grupos terapêuticos em crianças é problemática

nomeadamente por apresentarem uma farmacocinética variável e a necessidade frequente de monitorização sérica^(3,11). A HBPM oferece várias vantagens em relação a HNF e aos ACO: tem uma farmacocinética mais previsível, necessita de monitorização mínima, apresentando uma eficácia sobreponível e menos efeitos secundários^(3,11). Dadas as vantagens, a HBPM é cada vez mais utilizada em Pediatria no tratamento e profilaxia do tromboembolismo.

A terapêutica da fase aguda do TVP deve ter a duração de seis meses. A terapêutica profilática dependendo da situação clínica, pode ser permanente ou limitada a situações de maior risco.

A terapêutica recomendada para a síndrome de anticorpos antifosfolípidos é a anticoagulação permanente dado o risco importante de recorrência de trombose. Nos doentes em que foi suspensa anticoagulação, a taxa de recorrência foi de 50% após dois anos e 78% após oito anos⁽³⁾. No caso clínico apresentado, o risco é ainda potenciado pela associação de doença protrombótica hereditária.

A terapêutica da hiperhomocisteinémia baseia-se na suplementação vitamínica com vitaminas B12, B6 e acido fólico, podendo assistir-se a uma descida dos níveis plasmáticos de homocisteína^(5,12). No entanto não está completamente esclarecido se esta terapêutica reduz o risco de trombose⁽¹²⁾.

A utilização de anticoncepcionais orais está contraindicada nesta situação clínica e dado que, ambos os estados protrombóticos apresentam risco não só de trombose venosa mas também arterial, é essencial a promoção de um estilo de vida saudável, controlando e evitando outros factores de risco ateroscleróticos nomeadamente a hipercolesterolemia, hipertensão arterial e o tabagismo. O acompanhamento desta adolescente necessita, por isso de ser multidisciplinar.

Crítérios clínicos

Trombose vascular

Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de vasos de pequeno calibre, em qualquer tecido ou órgão

Complicações da gravidez

Um ou mais abortos de fetos morfológicamente normais com 10 ou mais semanas de gestação; ou

Um ou mais partos prematuros de RN morfológicamente normais com ≤ 34 semanas de gestação; ou

Três ou mais abortos espontâneos, consecutivos e inexplicados

Crítérios laboratoriais

Anticorpos anticardiolipina

Presença de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG em títulos moderados ou altos, no sangue em duas ou mais ocasiões, com um intervalo de pelo menos seis semanas

Anticoagulante lúpico

Presença de anticorpos anticoagulante lúpico no sangue em pelo menos duas ocasiões com um intervalo de pelo menos seis semanas

Quadro 1 - Crítérios preliminares para a classificação da síndrome de anticorpos antifosfolípidos

Bibliografia

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7
2. Monagle P, Mahoney M, Ali K, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report of Canada Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47:763-766
3. Massicote MP. Low-Molecular-Weight Heparin therapy in children. *J.Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:189-194
4. Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Epidemiology of venous thromboembolic events. *Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood*. Hamilton, Canada:B.C. Decker, 2000; 111-146
5. Bonduel M., Hepner, Sciuccati, MG, Torres AF, Frontroth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(1):66-72
6. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
7. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15:163-72
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11
9. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2000;22:133-43
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids* 2001;36:S13-26
11. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:344S-370S
12. Blom HJ. Genetic determinants of hyperhomocysteinemia: the roles of cystathionine beta-synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 3:S208-12