

# Uma Causa Pouco Comum de Trombose da Veia Porta em Adolescente

## An Uncommon Cause of Portal Vein Thrombosis in an Adolescent

Rodrigo Sousa<sup>1,2</sup>, Vera Rodrigues<sup>1</sup>, Ana Boto<sup>1</sup>, Sofia Costa Lima<sup>1</sup>, Joana Paiva<sup>3</sup>, Joana Nunes<sup>4</sup>, Marta Cabral<sup>1</sup>

1. Departamento de Pediatria, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, CHLN, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Imagiologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

4. Serviço de Gastrenterologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:361-66

### Resumo

A síndrome antifosfolípídica é uma entidade autoimune rara em idade pediátrica, sendo a trombose venosa a sua manifestação mais comum. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos de idade com antecedentes pessoais e familiares irrelevantes, sob contraceptivo oral iniciado quatro meses antes do internamento, com dor abdominal com 10 dias de evolução. No exame objetivo apresentava dor à palpação da região epigástrica e periumbilical, sem reação peritoneal. A avaliação analítica sumária não apresentava alterações. A ecografia e posteriormente tomografia computadorizada abdominal documentaram trombose venosa de todo o sistema porta, tendo sido iniciada anticoagulação. Da investigação subsequente destaca-se a positividade para anticorpos antifosfolípidos em duas determinações com intervalo de 12 semanas, confirmando o diagnóstico de síndrome antifosfolípídica. O caso apresentado destaca a trombose venosa como diagnóstico pouco comum perante um quadro de dor abdominal. A evidência de fenómenos trombóticos implica necessariamente a inclusão da síndrome antifosfolípídica no diagnóstico diferencial, independentemente da idade.

**Palavras-chave:** Adolescente; Síndrome Antifosfolípídica; Sistema Porta; Veia Porta; Trombose Venosa

### Abstract

Antiphospholipid syndrome is a rare autoimmune disease in children and adolescents, in which venous thrombosis is the most common presentation.

We present the case of a 14-year-old female patient, with no significant medical or family history, treated with oral contraceptives for four months before admission, presenting with progressive abdominal pain for 10 days. On physical examination, she presented pain on palpation of the epigastric and periumbilical regions, with no peritoneal reaction. There were no significant alterations on laboratory tests. Echography and subsequently computed tomography revealed venous thrombosis of the entire portal system and she was started on anticoagulation. Positive values for antiphospholipid antibodies (anti- $\beta$ 2 glycoprotein I) were identified on two separate occasions 12 weeks apart, confirming the diagnosis of antiphospholipid syndrome.

This case highlights venous thrombosis as an uncommon diagnosis in a patient with abdominal pain. Evidence of a thrombotic event mandates the inclusion of antiphospholipid syndrome in the differential diagnosis regardless of the patient's age.

**Keywords:** Adolescent; Antiphospholipid Syndrome; Portal System; Portal Vein; Venous Thrombosis

### Introdução

O conhecimento científico acerca de anticorpos antifosfolípidos (AAF) tem evoluído significativamente desde a sua primeira descrição como inibidores de provas de coagulação *in vitro* identificados no soro de doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES)<sup>1</sup> e a sua subsequente associação à ocorrência de fenómenos trombóticos.<sup>2</sup>

A síndrome antifosfolípídica (SAF) é atualmente reconhecida como uma entidade autoimune multissistémica, com uma manifestação clínica variada que inclui, na idade adulta, trombose arterial e venosa e/ou perda fetal recorrente.<sup>3,4</sup> Outras manifestações clínicas têm sido associadas à SAF, mas ainda não são reconhecidas nos critérios de classificação universais atuais, como a trombocitopenia, *livedo reticularis*, anemia hemolítica, encefalopatia, doença inflamatória vaso-oclusiva mesentérica ou nefropatia.<sup>4</sup>

Acredita-se que a persistência de AAF circulantes – anti-coagulante lúpico, anti-cardiolipina e anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 (a $\beta$ 2GP1) – seja indutora de eventos trombóticos através de efeitos complexos no endotélio, nas plaquetas e nos monócitos.<sup>5</sup> Pode ser primária ou secundária a outras patologias autoimunes, mais frequentemente o LES.<sup>3,4</sup> O evento trombótico pode ser isolado ou associado a um fator predisponente, tal como estase vascular, trauma, cirurgia, utilização de contraceptivos orais ou trombofilias hereditárias.<sup>6</sup>

São escassos os estudos que abordam a SAF em idade pediátrica e os critérios de diagnóstico utilizados internacionalmente são adaptações elaboradas a partir de guidelines de adultos, que ignoram as especificidades desta população, nomeadamente no que diz respeito à apresentação clínica e à prevalência reduzida de outros fatores protrombóticos concomitantes.<sup>7</sup>

## Caso Clínico

Adolescente de 14 anos de idade, do sexo feminino, caucasiana, com um quadro de dor abdominal com 10 dias de evolução. Entre os antecedentes pessoais destacava-se o início de contraceptivos orais quatro meses antes. Era referida a ocorrência de uma infeção respiratória alta, sem febre, diagnosticada um mês antes do início da dor abdominal. Não tinha antecedentes familiares significativos. A dor abdominal era constante, tipo moimha, de agravamento progressivo, localizada inicialmente no epigastro e posteriormente na região periumbilical, associada a náuseas e redução do número de dejeções. Sem febre, vómitos ou outros sintomas acompanhantes. No primeiro dia de doença recorreu ao serviço de urgência pediátrica (SUP), onde realizou avaliação analítica e ecografia abdominal, que não revelaram alterações, tendo tido alta com a hipótese diagnóstica de gastrite aguda, medicada com inibidor da bomba de protões e analgesia. Por persistência dos sintomas e agravamento progressivo da dor abdominal, recorreu novamente ao SUP ao décimo dia de doença.

No exame objetivo apresentava dor à palpação da região epigástrica e periumbilical, sem reação peritoneal e com ruídos hidroaéreos presentes. Da avaliação analítica destacava-se hemoglobina 13,6 g/dL, 16900 leucócitos/ $\mu$ L, proteína C reativa 5,78 mg/dL, aspartato aminotransferase 16 UI/L, alanina aminotransferase 54 UI/L, desidrogenase láctica 241 UI/L e amilase 24 UI/L. A função renal, ionograma e exame sumário de urina não apresentavam alterações.

Realizou ecografia e posteriormente tomografia computadorizada (TC) abdominal (Figs. 1 e 2) que documentaram extensa trombose venosa do sistema porta, envolvendo o tronco da veia porta e os ramos direito e esquerdo da veia porta intra-hepática, estendendo-se à veia esplénica e à veia mesentérica inferior. Foi também identificada uma alteração difusa e não homogénea da densidade do parênquima esplénico com extensas zonas de hipovascularização por compromisso isquémico. A veia cava inferior estava permeável e competente. O fígado apresentava dimensões conservadas e contornos regulares, com uma área hipodensa extensa justa-hilar hepática sugestiva de menor vascularização.



**Figura 1.** Tomografia computadorizada abdominal realizada no dia 1 de internamento (fase venosa). Evidência de trombose venosa do sistema porta, envolvendo o tronco da veia porta (seta), os ramos direito e esquerdo intra-hepáticos e extensão à veia esplénica e à veia mesentérica superior. Alteração difusa e não homogénea da densidade do parênquima esplénico e hepático, com zonas de hipovascularização por compromisso vascular isquémico (ponta de seta).



<http://goo.gl/4BUqzu>

**Figura 2.** QR code e link para visualização de animação de imagens da tomografia computadorizada abdominal realizada no dia 1 de internamento (fase venosa).

Do estudo analítico subsequente destacava-se tempo de protrombina 13,2 segundos (valor de referência (VR) 11,8-15,1 segundos), tempo de tromboplastina parcial ativada 26,7 segundos (VR 24,3-35,0 segundos), fibrinogénio 641 mg/dL (VR 169-515 mg/dL), D-dímeros 6,4 mg/dL (VR < 0,50 mg/dL), velocidade de sedimentação 55 mm/h, fosfatase alcalina 77 UI/L (VR < 187 UI/L),  $\gamma$ -glutamilttransferase 70 UI/L (VR 5-55 UI/L) e bilirrubina total e conjugada, perfil lipídico e eletroforese das proteínas sem alterações.

A doente foi internada e iniciou terapêutica com enoxaparina (60 mg, via subcutânea, 12 em 12 horas) no primeiro dia de internamento (D1), a que se associou varfarina (5 mg, via oral, 24 em 24 horas) em D4. Suspendeu a enoxaparina em D10 após estabilização do *international normalized ratio* (INR) no valor alvo de 2-3. Durante o internamento apresentou melhoria progressiva das queixas algicas. A reavaliação ecográfica com Doppler realizada

em D4 documentou alguma repermeabilização da veia porta e do tronco espleno-mesentérico e melhoria das alterações hepáticas e do edema peri-portal associado. Teve alta ao décimo dia de internamento, medicada com varfarina, referenciada para a consulta de pediatria para acompanhamento clínico e continuação da investigação etiológica iniciada durante o internamento, que incluiu etiologia infecciosa, estudo de fatores protrombóticos hereditários e estudo de autoimunidade.

O estudo de fatores protrombóticos hereditários (incluindo a resistência a proteína C ativada devido a fator V de Leiden; mutações na protrombina G20210, JAK2-V617F e fator VII; doseamento de homocisteína, antitrombina III, proteína C e proteína S) não revelou alterações. O estudo de autoimunidade revelou positividade para os anticorpos imunoglobulina (Ig) M  $\alpha\beta$ 2GP1 e IgM anti-cardiolipina, com restantes anticorpos antifosfolípidos, anticorpos antinucleares, antiDNA, anti-SSA, anti-SSB e antiSm/RNP negativos.

A positividade para os anticorpos  $\alpha\beta$ 2GP1 persistiu em doseamentos com intervalo superior a 12 semanas (com máximo de 15 U/mL), estabelecendo-se dessa forma o diagnóstico de SAF, de acordo com as atuais classificações universais para esta entidade.

A ecografia abdominal com Doppler realizada três meses após a alta demonstrou uma transformação cavernomatosa porta com múltiplos pequenos vasos e discreta esplenomegalia com ecoestrutura discretamente heterogénea. A angio-TC realizada oito meses após a alta (Fig. 3) confirmou os aspetos compatíveis com transformação cavernomatosa da veia porta, sem alterações da permeabilidade dos ramos porta intra-hepáticos, com sinais de circulação colateral junto à parede gástrica e ao hilo esplénico, por varizes de natureza congestiva, demonstrando também alterações da morfologia do baço que apresentava alterações da vascularização intraparenquimatosa. A endoscopia digestiva alta realizada nove meses após a alta demonstrou varizes esofágicas incipientes.

Aos 21 meses após a alta, a doente mantinha-se clinicamente estável, sem novos episódios de trombose ou outros sintomas valorizáveis no contexto das doenças autoimunes, com normalização dos parâmetros de fibrinólise mas manutenção de positividade para anticorpos  $\alpha\beta$ 2GP1 e anticoagulante lúpico de forma intermitente. Mantinha interrupção de contraceção oral e encontra-se sob terapêutica anticoagulante com varfarina por período ilimitado. Mantém atualmente acompanhamento em consultas de reumatologia e gastroenterologia pediátricas, com despiste endoscópico periódico de varizes esofágicas.



**Figura 3.** Angio-TC realizada oito meses após a alta, demonstrando transformação cavernomatosa da veia porta (seta), com sinais de circulação colateral junto à parede gástrica e ao hilo esplénico (ponta de seta), por varizes de natureza congestiva

## Discussão

Ainda que a SAF se trate de uma entidade bem caracterizada na idade adulta, os dados relativos a crianças e adolescentes são escassos.<sup>8</sup> A prevalência da SAF pediátrica não é conhecida e o diagnóstico é baseado no cumprimento de critérios utilizados para a população adulta (Tabela 1).<sup>9</sup> Contudo, muitos autores consideram-nos pouco adequados neste grupo etário, uma vez que requerem evidência clínica de trombose (ou perda fetal, que é incomum na idade pediátrica) e evidência laboratorial de AAF.<sup>7</sup> Os episódios trombóticos são raros em pediatria, provavelmente devido a melhores condições endoteliais basais, menor prevalência de fatores de risco protrombóticos (tais como tabagismo, uso de contraceptivos orais, hipertensão e dislipidemia), bem como diferenças evolutivas nos mecanismos de coagulação e fibrinólise.<sup>10</sup> Adicionalmente, AAF podem ser detetados transitoriamente em até 25% das crianças saudáveis,<sup>11</sup> frequentemente no contexto de quadros infecciosos virais e bacterianos comuns.<sup>12</sup> Desta forma, reconhece-se a necessidade do estabelecimento de recomendações internacionais validadas para a idade pediátrica.<sup>7</sup> No que diz respeito à apresentação clínica, dados do registo europeu de SAF pediátrico (com 121 casos confirmados) demonstraram que a apresentação inicial foi trombose venosa em 60% dos casos (sobretudo trombose venosa dos membros inferiores), seguida de trombose arterial (32%), trombose de pequenos vasos (6%) e trombose mista arterial e venosa (2%). A trombose da veia porta constituiu a apresentação inicial em apenas 3% dos doentes.<sup>13</sup>

Tabela 1. Critérios para classificação de SAF<sup>9</sup> (adaptado)

Critérios clínicos		Critérios laboratoriais
Trombose vascular	Morbilidade gestacional	
Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer órgão ou tecido.  Trombose obrigatoriamente confirmada por critérios objetivos válidos (evidência inequívoca em exames imagiológicos adequados e/ou histologia).  Para confirmação histológica, a trombose deverá afetar vasos sanguíneos sem evidência significativa de inflamação da parede vascular.	Um ou mais óbitos fetais inexplicados, de feto morfológicamente normal a partir das 10 semanas IG inclusive (morfologia fetal normal documentada ecograficamente ou por exame direto do feto).	Anticoagulante lúpico presente no plasma, em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, determinado de acordo com as <i>guidelines</i> da International Society on Thrombosis and Haemostasis ( <i>scientific subcommittee on LAS/phospholipid-dependent antibodies</i> ).
	Um ou mais partos prematuros (IG < 34 semanas) de recém-nascido morfológicamente normal, por: • eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave, definida de acordo com as definições padrão, ou • evidência de insuficiência placentária.	Anticorpo anti-cardiolipina isótipo IgG e/ou IgM presente no plasma em título médio ou elevado (> percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, determinado por técnica ELISA <i>standard</i> .
	Três ou mais abortos espontâneos consecutivos em IG < 10 semanas, com anomalias anatômicas ou hormonais maternas e anomalias cromossômicas maternas ou paternas excluídas.	Anticorpo anti-β2glicoproteína I isótipo IgG e/ou IgM presente no plasma em título médio ou elevado (> percentil 99), em duas ou mais ocasiões, com pelo menos 12 semanas de intervalo, determinado por técnica ELISA <i>standard</i> .
<b>Diagnóstico de SAF:</b> Pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.		
O diagnóstico de SAF deve ser excluído se intervalo menor do que 12 semanas ou maior do que cinco anos entre a determinação de anticorpos antifosfolípidos e a manifestação clínica.		

ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*; IG - idade gestacional.

A ecografia com Doppler é o método de diagnóstico de primeira linha perante a suspeita de trombose venosa (incluindo trombose da veia porta). Perante um diagnóstico incerto ou a necessidade de informações adicionais, TC ou ressonância magnética são os métodos de eleição.<sup>14,15</sup>

A abordagem terapêutica de doentes pediátricos com SAF não é consensual devido à complexidade clínica, diferenças no potencial patogénico dos subtipos de AAF e escassez de estudos prospetivos.<sup>16</sup> O risco de trombose futura é baixo em crianças assintomáticas com AAF positivos (com titulações baixas), é elevado quando há história de fenómeno trombótico prévio e é muito elevado em doentes com SAF catastrófico (apresentação rara com trombose disseminada de pequenos vasos resultando em falência multiorgânica, com mortalidade superior a 30%).<sup>4</sup> O risco de trombose é também superior quando se verificam titulações elevadas de AAF, outra patologia protrombótica hereditária ou outros fatores de risco protrombóticos concomitantes.<sup>16</sup> Ainda que o tratamento destes doentes seja baseado em recomendações para a população adulta, é importante considerar diversas especificidades pediátricas, tais como diferentes concentrações de proteínas plasmáticas pró e anticoagulantes, dificuldade na manutenção de um

INR adequado, efeitos secundários dos anticoagulantes, maior risco de hemorragia durante atividades infantis e desporto, bem como dificuldade na adesão à terapêutica.<sup>17</sup> Recomendações internacionais estabelecem a terapêutica anticoagulante a longo prazo em crianças e adolescentes com fenómenos trombóticos em associação com AAF.<sup>17</sup> Embora a duração desta terapêutica não seja consensual,<sup>17</sup> até à atualidade continua a ser recomendado o tratamento ilimitado devido ao risco elevado de recorrência após descontinuação, independentemente de eventual negatização ou redução dos títulos dos AAF.<sup>18</sup> A profilaxia com heparina subcutânea deve ser considerada em situações de maior risco, tais como na imobilização prolongada ou cirurgia. Em adolescentes devem também ser evitados ou controlados outros fatores de risco protrombóticos, como o tabagismo, obesidade, hipertensão arterial ou utilização de contraceptivos orais.<sup>19</sup>

Ainda existe escassa evidência científica no que respeita ao prognóstico a longo prazo de doentes pediátricos com SAF. Dados do registo europeu demonstraram que 19% dos doentes apresentaram recorrência de eventos trombóticos, na maioria dos casos em vasos do mesmo tipo.<sup>13</sup>

No caso clínico apresentado, a confirmação do fenó-

meno trombótico e a deteção de AAF em duas determinações distintas com intervalos superiores a 12 semanas confirmaram o diagnóstico de SAF. O uso de contraceptivos orais e a ocorrência de infeção respiratória no mês anterior poderão ter constituído os fatores precipitantes do evento, em doente com predisposição de base.

O presente caso destaca a trombose da veia porta como causa rara de dor abdominal em idade pediátrica, realçando também a importância da inclusão de SAF no diagnóstico diferencial perante evidência de um fenómeno trombótico.

Apesar de progressos significativos nas últimas décadas, alguns dos aspetos clínicos e fisiopatológicos da SAF pediátrica continuam por esclarecer. A apresentação clínica é diversificada e não existem critérios validados para a idade pediátrica. O registo europeu de doentes com SAF, recentemente fundado, permitirá a realização de estudos prospetivos para otimização de esquemas terapêuticos e avaliação do prognóstico destes doentes a longo prazo.<sup>19</sup>

#### O QUE ESTE CASO ENSINA

- A trombose da veia porta é uma causa rara de dor abdominal em idade pediátrica.
- Perante a evidência de fenómenos trombóticos, a síndrome antifosfolípídica deve ser incluída no diagnóstico diferencial.
- Trata-se duma entidade rara em idade pediátrica, em que a trombose venosa é a forma mais comum de apresentação, ainda que a trombose da veia porta seja rara.
- Recomendações internacionais estabelecem terapêutica anticoagulante a longo prazo em crianças e adolescentes com fenómenos trombóticos em associação com anticorpos antifosfolípidos.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Correspondência

Rodrigo Sousa  
rodrigocsousa@gmail.com

**Recebido:** 07/10/2015

**Aceite:** 04/05/2016

#### Referências

1. Conley C, Hartman R. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest* 1952;31:621-2.
2. Bowie E, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-30.
3. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
4. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.
5. Cervera R, Espinosa G. Antiphospholipid syndrome: Long-time research on pathogenic mechanisms has finally lead to new therapeutic strategies. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14:1279-82.
6. Berkun Y, Kenet G. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2008;10:45-7.
7. Freeman H, Patel J, Fernandez D, Sharples P, Ramanan AV. Fitting and flailing: Recognition of paediatric antiphospholipid syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99:28-36.
8. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* 2006;55:850-5.
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
10. Myones BL. Update on antiphospholipid syndrome in children. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:86-9.
11. Siemens HJ, Gutsche S, Brückner S, Bucsky P, Katus HA. Antiphospholipid antibodies in children without and in adults with and without thrombophilia. *Thromb Res* 2000;98:241-7.
12. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:212-8.
13. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100-7.
14. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg* 2012;55:1785-93.
15. Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Felix R, Schroder RJ. Imaging and radiological interventions of portal vein thrombosis. *Acta Radiol* 2005;46:336-43.
16. Kamat AV, D'Cruz DP, Hunt BJ. Managing antiphospho-

lipid antibodies and antiphospholipid syndrome in children. *Haematologica* 2006;91:1674-80.

17. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-801.

18. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.

19. Avcin T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16:627-33.