

## ***Novos desafios diagnósticos***

Helena Pereira<sup>1</sup>, Marisa Sousa<sup>1</sup>, Pratima Isvarlal<sup>2</sup>, Nilza Ferreira<sup>1</sup>

1- Serviço de Pediatria, CHTMAD – Vila Real, Portugal; 2 – Serviço de Imunohemoterapia, CHTMAD – Vila Real, Portugal

### **INTRODUÇÃO:**

O alargamento da idade de atendimento pediátrico até aos dezoito anos em Portugal, em vigor desde 2010, implica por parte dos profissionais de saúde o contacto com patologias diferentes das mais frequentemente observadas.

Embora a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em idade pediátrica seja marcadamente 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%.<sup>1</sup>

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

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

A etiologia é multi-factorial, existindo na maioria dos casos algum factor de risco subjacente; apenas 5% dos casos são descritos como idiopáticos. O principal factor de risco é a presença de cateter venoso central.<sup>3</sup> 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.<sup>6</sup>

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

A TVS era previamente encarada como uma doença autolimitada, de baixa morbidade e com pequeno potencial para complicações, sendo o seu tratamento sintomático. Contudo, publicações mais recentes demonstram elevadas frequências 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 aumenta em cerca de 10 vezes o risco

de desenvolver trombose venosa profunda nos 6 meses subsequentes, com risco absoluto de 2,7%.<sup>8</sup> Em termos terapêuticos, estão recomendadas medidas que reduzam a estase e aumentem a velocidade de fluxo venoso. Dentre 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 acção anti-inflamatória local, é comumente utilizada.<sup>9</sup>

A taxa de recorrência de fenómenos tromboembólicos em idade pediátrica é de cerca de 6%.<sup>3</sup>

### CASO CLÍNICO:

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

Observada no Serviço de Urgência devido ao aparecimento, desde o dia anterior à admissão, de eritema no membro superior esquerdo, com início na flexura do cotovelo e extensão ao antebraço, percorrendo o trajecto 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 nocturna. Ausência de antecedentes pessoais ou familiares de patologia tromboembólica.



Figura 1: trombose venosa superficial do membro superior

Perante o quadro clínico, foi colocada a hipótese de diagnóstico de trombose venosa superficial. Devido à indisponibilidade de realização de ecodoppler venoso no nosso hospital, este exame não foi realizado.

Contactou-se o Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital de referência, que corroborou a não realização deste exame, dado o bom estado geral da adolescente e evolução geralmente favorável desta entidade nosológica, tendo dado orientações terapêuticas. Deste modo, foi 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.

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 trajecto venoso.

Da investigação analítica realizada, que incluiu hemograma, velocidade de sedimentação, estudo da coagulação, estudo da auto-imunidade e doseamento da homocisteína, não foram detectadas alterações. Anticorpos anti-cardiolipina e anti- $\beta$ 2 microglobulina com valores dentro da normalidade. O anticoagulante lúpico revelou-se positivo num primeiro doseamento. Foi efectuada 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.

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

## COMENTÁRIOS:

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 factores protectores, para uma menor incidência de TEV comparativamente à idade adulta: menor capacidade de produção de trombina, maior aptidão da  $\alpha$ 2-macroglobulina para inibir a trombina e maior potencial anti-trombótico da parede dos vasos sanguíneos.<sup>2</sup>

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

Um dos factores etiológicos que pode estar subjacente é 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 factor 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%).<sup>10</sup>

As trombofilias consistem em situações de predisposição hereditária, e mais raramente adquirida, 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.<sup>11</sup> No entanto, estudos recentes revelam que a presença de história familiar positiva para TEV não constitui factor de risco para recorrência, caso tenham sido excluídos défice de antitrombina, proteína C ou S.<sup>12</sup>

As indicações para realização de estudo genético das trombofilias permanece fonte de controvérsia no seio da comunidade científica.<sup>13,14</sup> 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.<sup>15</sup>

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. A realização do estudo genético das trombofilias permitiu identificar alterações que predis põem a um risco aumentado de TEV.

A variante em heterozigotia do F2 G20210A está associada a um risco acrescido de trombose venosa em 2-4 vezes, as mutações do PAI-1 nos 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 na realização de profilaxia com HBPM em situações de risco, como gravidez, pré-operatório ou viagens prolongadas.<sup>14</sup>

## 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 o conhecimento dessa doença 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 detecção pelas implicações no dia-a-dia do indivíduo e pela necessidade de atitudes profiláticas em situações particulares.

## 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
- 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 (2): 121-8
- 4- Kalodiki E, Nicolaides 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 (2): 180
- 6- Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost* 2004; 92:722
- 7- Loureiro C, Rezende T. Tromboembolismo venoso aos 6 anos. *Acta Pediatr Port* 2007; 38(6): 265-7
- 8- VanWeert 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 (2): 131-143
- 10- Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011; 159: 663

- 11- Silva AS, Brazão ML, Granito S, Escórcio S, Jardim M, Silva S et al. Distúrbios pró-trombóticos e trombofilias. *RevMedInt* 2010; 17 (1): 49-64
- 12- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt B, Keeling D, Machin S *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British Journal of Haematology*, 2010; 149: 209-220
- 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: 1373-1382
- 14- Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006, 4: 15
- 15- Jodi B, Segal MD, Michael B. Management of Venous Thromboembolism: a systematic review for a practice Guideline. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146 (3): 211 -222