

## TROMBOZA VENOASĂ CEREBRALĂ LA COPIL. CONSIDERAȚII PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC.

### CEREBRAL VENOUS TROMBOSIS IN CHILD. CONSIDERATIONS IN A CLINICAL CASE REPORT

Magdalena Budășteanu, Carmen Burloiu, G. Popescu-Tismana,  
Catrinel Iliescu, Anca Stanescu

Spitalul " Prof. Dr. Al. Obregia, București,  
Clinica de Neurologie Pediatrică

#### **Rezumat**

**Obiectiv:** Lucrarea are drept scop o trecere în revistă a datelor clinice, paraclinice și de management în tromboza venoasă cerebrală la copil, pornind de la un caz clinic.

**Material și metoda:** Este prezentat cazul unui pacient în vîrstă de 1 an 8 luni internat în clinica noastră pentru stare de comă, tetrapareză, cu afectarea predominantă a membrelor drepte, manifestări debutate brusc după un episod infecțios în sfera ORL. Investigațiile paraclinice au inclus CT cerebral, RMN cerebral, EEG, probe de coagulare, punctie lombară.

**Rezultate:** Examenul RMN cerebral a relevat tromboză venoasă cerebrală cu infarct venos talamic stang. S-a instituit tratament anticoagulant, inițial heparină, apoi anticoagulare orale, antibiotic, antiinflamator, depletiv, tratament recuperator, cu evoluție clinică favorabilă.

**Concluzii:** tromboza venoasă cerebrală poate prezenta un tablou clinic sever, ce poate pune în pericol viața copilului. Aplicarea în timp util a măsurilor terapeutice corespunzătoare permite o recuperare satisfăcătoare.

#### **Abstract**

**Objectiv:** The aim of this paper is to make a review of the clinical, paraclinical and management data in cerebral venous thrombosis, starting from a clinical case.

**Material and method:** We present the case of a boy, 1 years 8 months old, admitted in our department for coma, tetraparesis involving especially the right limbs; these features occurred after a respiratory infection. The paraclinical exams included cerebral CT scan, cerebral MRI, EEG, coagulation tests, lumbar puncture.

**Results:** Cerebral MRI showed cerebral venous thrombosis with left thalamic ischemic stroke. Anticoagulation therapy, first with heparine, then oral anticoagulation, antibioticotherapy, cerebral depletion, and recovery therapy was started.

**Conclusions:** Cerebral venous thrombosis can present with severe manifestations, often threatening the child's life. An early proper therapy permits a good recovery.

#### **Introducere**

Tromboza venoasă cerebrală este mult mai rară decât cea arterială, și mai puțin frecventă decât la adult. Incidenta la adult este estimată la 2,5%- 5% ( Andrew 1995 ), iar la copil, de 0,07 la 10.000 copii ( posibil să fie mai mare ). Circumstanțele de apariție sunt variabile în raport cu vîrstă copilului. Astfel la nou născut cea mai frecventă cauză este deshidratarea ( Roland 1990 ) ce determină mai des tromboză la nivelul venelor cerebrale și a sinusului drept și hemoragie talamică

secundară. La sugar și copilul mic cea mai frecventă cauză este reprezentată de infecțiile în sfera ORL, mastoidita fiind asociată cu tromboză venoasă cerebrală la nivelul sinusului sigmoid și transvers ( Byers 1933 ). În multe cazuri tromboza venoasă cerebrală se datorează asocierii mai multor factori precum infecții generale, traumatisme, deshidratarea ( Taho 1999 ), boli maligne ( leucemie ), tulburări de coagulare de tip stări protrombotic, shunt arteriovenos dural, anevrismul venei Galen ( vezi tabel nr. 1 ).

Cauze de tromboză venoasă la nou

### născut, sugar și copil (tabel 1):

\* la n.n ~ **deshidratarea** (cauză mai frecventă)

- induce **tromboza venelor cerebrale și a sinusului drept**

\* determină **hemoragie talamică secundară**

\* **la sugar și copilul mic ~ mastoidita**

(cauză mai frecventă de tromboză a sinusului sigmoid și transvers)

\* **asocierea mai multor factori:**

- infectii generale
- traumatisme
- deshidratarea
- boli maligne (leucemie)
- tulburări de coagulare (stări protrombotice)
- shunt arterovenos dural, anevrismul venei Galen (asociate cu tromboza sinusului dural)

Factorii de risc implicați în apariția trombozei venoase cerebrale sunt reprezentați de stările protrombotice și existența malformațiilor sinusurilor cerebrale (tabel nr. 2).

Factori de risc în tromboza venoasă cerebrală (tabel nr. 2):

Stări protrombotice	Malformațiile sinusurilor / shunturile arteriovenoase
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Congenitale</b> (izolate sau asociate; risc trombotic mai mare când sunt asociate):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- deficiența de antitrombină III</li> <li>- deficiența de proteină C și S</li> <li>- rezistența la proteină C activată (sd.Laeden)</li> </ul> </li>   <li>• <b>Dobândite :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- boli maligne</li> <li>- tulburări hematologice:</li> <li>- policitemia</li> <li>- trombocitoza esențială</li> <li>- hemoglobinuria paroxistică nocturnă</li> <li>- cateterism central venos (cea mai frecventă cauză iatrogenă)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- posibil asociate cu tulburări de coagulare determinate de prezența de:           <ul style="list-style-type: none"> <li>* AC antifosfolipidici</li> <li>* AC anticardiolipini (interferă cu APT, nivel insuficient de heparină )</li> <li>- induc / asociază tromboză a sinusurilor durale</li> </ul> </li> </ul>

Tromboza venoasă cerebrală poate fi septică, aseptică (primară) sau iatrogenă (tabel nr. 3).

### CAUZE DE TROMBOZĂ VENOASĂ CEREBRALĂ ȘI A SINUSURILOR DURALE (Aicardi 1998) ( tabel nr. 3 ):

Tromboză venoasă septică	= 15% din cazurile de tromboză la copiii mai mari, frecvență în scădere <ul style="list-style-type: none"> <li>- otita medie/ mastoidita</li> <li>- sinusită paranasală</li> <li>- infectii cutanate la nivelul feței/ scalpului</li> <li>- infectii metastatice</li> <li>- sepsis la nou-nascut</li> </ul>
Tromboză venoasă aseptică (primară)	<ul style="list-style-type: none"> <li>* deshidratarea acută (induce tulburări hemodinamice )</li> <li>* boli cardiaice:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie congenitală de cord cianogenă:</li> <li>- frecvent, la copiii &lt; 2-3 ani</li> <li>- cu Ht &gt;70 %</li> <li>- în asociere cu deshidratarea</li> <li>- greu de diferențiat de infarctul arterial</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- insuficiență cardiacă congestivă/ řocul</li> <li>* boli hematologice :           <ul style="list-style-type: none"> <li>- leucemia și alte boli mieloproliferative</li> <li>- anemia hemolitică, anemia prin deficit de fier</li> <li>- hemoglobinopatii ereditare</li> <li>- trombocitoza, policitemia</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>* tulburări de coagulare:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezistența la proteină C activată</li> <li>- deficiența de proteină C sau proteină S ( rar )</li> <li>- deficiența de antitrombină III</li> <li>- tratamentul cu 4-L asparaginază ( induce hipercoagulabilitate)</li> <li>- coagulare intravasculară diseminată</li> <li>- în sd. nefrotic, la copilul mare ( induce hipercoagulabilitate )</li> <li>- homocistinuria</li> </ul> </li> <li>* sarcina</li> <li>* tratament cu contraceptive hormonale ( adolescențele tinere )</li> <li>* sindrom Behcet</li> <li>* colita ulcerativă</li> <li>* diabet zaharat (cetoacidoză diabetică)</li> <li>* traumatisme</li> <li>* cateterismul venei subclavii</li> </ul>
Tromboză venoasă cryptogenică:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tromboza venoasă primară la n.n.</li> <li>- tromboza primară a sinusurilor durale la adolescent și adulțul tânăr</li> </ul>

### Mecanisme fiziopatologice

Mecanismele fiziopatologice implicate în apariția trombozelor venoase cerebrale explică doar parțial varietatea simptomelor. Sunt descrise 4 etape probabile (Fries 1992):

\* tromboză incompletă a sinusului sagital superior (SSS)

\* ocluzie trombotică completă a SSS

\* ocluzie adițională a venelor colaterale

\* tromboza venelor tributare

Este posibil ca mecanismul real să fie mai complex decât simpla obstrucție mecanică, incluzând afectarea țesutului cerebral (cu prognostic prost) și posibilă extensie trombotică în toate sinusurile durale și în venele corticale.

### Manifestări clinice

Manifestările clinice sunt variabile și nespecifice, astfel că diagnostic poate fi trecut cu vederea dacă semnele sunt moderate. Asocierea simptomelor depinde de : cauză, topografie, extensia trombozei, vârstă. Astfel se descriu:

#### # semne focale:

- depind de localizarea obstrucției și de anatomia individului

- ~ tromboza unilaterală a sinusului lateral stâng determină:
- \* zgomot intracranian (prin turbulentă în sinus)
- \* crize epileptice (prin ischemie venoasă/hemoragie)
- \* deficite neurologice (prin ischemie venoasă/hematom)
- \* afazie (prin congestia lobului temporal)
- \* hemoragie intracerebrală (prin infarct hemoragic)
- \* hernierea lobului temporal (infarct arterial în teritoriul ACP)
- \* edempapilar, atrofie optică (prin hipertensiune intracraniană)
- \* dilatarea venelor faciale (circulație colaterală plexului cavernos)
- \* macrocranie, suturi dehiscente persistente (retenție hidrică)
- \* retard mintal (prin dismaturare cerebrală)

**# semne generale:**

cefalee, scăderea nivelului conștientei

Semnele clinice sunt dependente de vîrstă pacientului și localizarea trombozei venoase. Astfel la copilul mare și adolescent pot fi prezente: cefaleea, tulburările vizuale (edem papilar), semne neurologice focale (crize, hemipareze, hemianopsie, afazie). Tromboza izolată de sinus lateral asociază clinic sindrom HIC izolat (pseudotumor cerebri) iar tromboza venelor corticale cu infarct hemoragic asociază convulsii și semne neurologice focale. Copiii și adolescentii cu tromboză a sinusului cavernos prezintă clinic oftalmoplegie, proptozis, edem papilar, HIC. Tromboza venelor cerebrale profunde, a sinusului drept asociază afectare a conștientei, distonie, opistotonus, crize epileptice, semne oculare (infarct talamic, în sb.albă și cenușie profundă).

La copilul mic semnele clinice sunt reprezentate de iritabilitate, rar cefalee.

La nou născut și sugar semnele clinice pot fi minore sau pot fi prezente crize din prima săptămână de viață, letargie. Tromboza progresivă a sinusului sagital superior / lateral se manifestă la această grupă de vîrstă prin: HIC benign (Roland 1990), macrocranie,

dilatarea venelor faciale prin circulație venoasă colaterală (Pruvost 1989). În debutul acut lipsește atrofie optică. Poate determina infarct venos hemoragic bilateral.

**Investigații:**

Investigațiile necesare diagnosticului de tromboză venoasă cerebrală implică efectuarea testelor hematologice uzuale, a profilului coagulării și profilului lipidic, examen LCR, serologie HIV, examen de urină cu dozare aminoacizi urinari, EEG, DOPPLER carotidian/vertebral/transcranian, echografie cardiacă transtoracică și eventual transesofagiană, investigații neuroimastigastice (CT, MRI cerebral, angioMRI, angiografie cerebrală digitalizată) (tabel nr. 4).

**Investigații în tromboza venoasă cerebrală la copil (tabel nr 4):**

SERICE	Hemoleucogramă VSH lipemie hemocultură AC antinucleari AC antivirali ( v. Varicelo- zosterian) studii ADN mitocondrial	profilul coagulării fibrinemie antitrombină III proteină C și proteină S lupus anticoagulant AC antifosfolipidici AC anticardiolipini Testare HIV
LCR	- proteinorahie, glicorahie, clorurorahie, celuraritate - acid lactic - culturi - IgG	
URINARE	- aminoacizi	
EEG		
RADIO-LOGICE	• CT cerebral • MRI cerebral • MRA cerebral • Angiografie cerebrală digitalizată (4 vase)	
ULTRA-SUNETE	• DOPPLER carotidian / vertebral • DOPPLER transcranian (TCD) • ECHOGRAFIE cardiacă : transtoracică, transesofagiană	

Aspectele neuroimastigastice sunt caracteristice și importante în diagnosticul pozitiv. Astfel examenul CT cerebral evidențiază la nivelul sinusului afectat arie de densitate crescută la examinarea nativă și defect de umplere după administrarea substantei de contrast (semnul "delta gol"). La nivel cerebral există aspect de edem și de infarct venos (uni-/bilateral) (hipodensitate, uneori cu mici hemoragii, în special în substanta albă profundă).

Examenul RMI/RMA evidențiază aspecte diferite în funcție de stadiul de evoluție al

trombozei. Se descriu trei etape succesive :

- \* stadiul inițial (ziua 1-5) :
- prima zi - lipsa semnalului de flux liber
- posibil circulație venoasă colaterală
- vasele apar izointense T1, hipointense T2
- ziua 2-5 = hipersemnal T1 progresiv
- \* stadiul intermediar (ziua 6-15) :
- lipsa semnalului de flux liber + hiperintensitate periferică (inițial în T1 apoi în T2 ponderat)
- creșterea progresivă a semnalului hiperintens ce umple lumenul vascular corespunzând trombusului
- \* tardiv = recanalizarea vaselor în 3-4 luni, cu semnal de flux liber în vasele recanalizate

### Evoluție și prognostic:

Evoluția și prognosticul trombozei venoase cerebrale la copil sunt dificil de prevăzut. Există mai multe posibilități evolutive dependente de extensia și localizarea leziunilor parenchimatoase, de tip hemoragic de obicei: recanalizare sau evoluție fluctuantă.

Prognosticul favorabil este asociat cu leziune parenchimatoasă absentă sau moderată, tromboze focale, tromboze cu semne minore.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt reprezentati de:

1. leziuni parenchimatoase extinse cu afectarea teritoriului venelor cerebrale profunde

(evoluție severă, chiar letală, posibil și remisie fără sechele însă)

2. prezența tulburărilor de coagulare (hemoragie extinsă cu afectare venelor sistemic)

3. prezența malformațiilor de sinus median

Predictia evoluției depinde de extensia leziunii, răspunsul la tratament și de lipsa reocluzei precoce.

### Tratament:

Obiectivele recanalizarea tratamentului venei/sinusului sunt venos,

tratamentul afectiunii cauzale (infectie respiratorie, otita, mastoidita) și optimizarea recuperarii functionale

Tratamentul este complex și include hidratare parenterală, antibioterapie, anticoagulante, antiagregante plachetare eventual agenți trombolitici (rar la copil), depletive cerebrale (dexametazonă), agenți trombolitici (vezi tabel 5), anticonvulsivante.

Tratamentul anticoagulant, antiagregant, trombolitic în tromboza venoasă cerebrală (tabel 5):

	<b>1. HEPARINA:</b> - controversată (în tromboza venoasă cerebrală risc hemorrhagic) - determinare APTT, PT, anterior tratamentului - doza de încărcare: 75 u/kg. corp, I.V., în bolus - doza de întreținere: 20 u/kg.corp > 1 an vârstă 28 u/kg. corp < 1 an vârstă * monitorizare APTT la 6 ore până la nivelul terapeutic (65-80 sec), apoi zilnic
<b>1. Anti-coagulante</b>	<b>2. HEPARINELE CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ</b> (alternativă, s.c.) <b>Enoxaparin :</b> - doză profilactică: 0,75 mg/kg/doză la 12 ore, < 2 luni vârstă 0,5 mg/kg/doză la 12 ore, s.c., > 2 luni vârstă - doză tratament: 1,5 mg/kg.cp. la 12 ore, < 2 luni 1 mg./kg.cp/ doză, s.c., la 12 ore, > 2 luni <b>Warfarina:</b> - cel mai eficient anticoagulant pe termen lung. - are aceleași indicații ca și heparina. - Experiență limitată în tratamentul de lungă durată la copil - Se recomandă control INR 2-3 sau 2,5-3,5 pentru cei cu valve mecanice cardiaice
<b>2. Anti-agregante plachetare</b>	<b>Aspirina:</b> recomandată în doze de 2-3 mg/kg.corp/zi
<b>3. Agenți trombolitici:</b>	<b>Streptokinaza / Urokinaza:</b> sunt rar folosite la copii; - doze recomandate: streptokinaza - 3.500-4000 U.I./kg.corp în 30 minute, apoi 1.000-1.500 U.I./kg corp/oră, urokinaza - 4.400 U.I./kg corp în 10 minute, apoi 4.400 U.I./kg corp/oră. <b>Rt - PA:</b> folosit cu restricție la copii, datorită riscului mare de hemoragie. Doza recomandată: 0,10-0,50mg/kg/oră, 3 zile (Evans 1992).

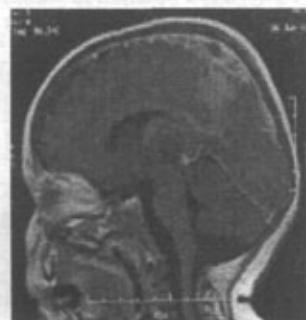
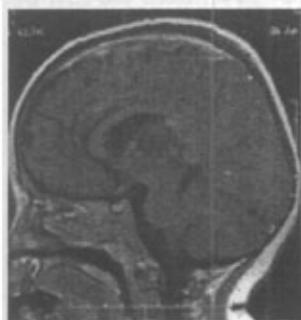
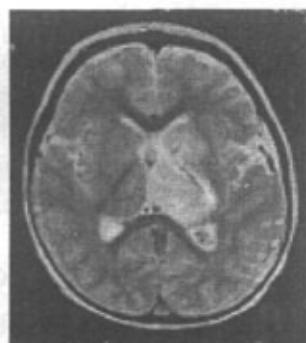
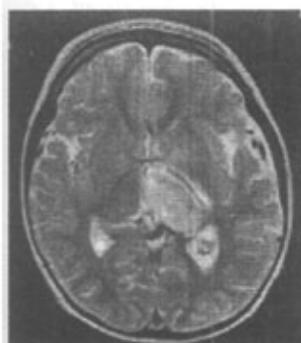
### Caz clinic:

**B. L., 1an 8 luni, sex M**, a fost internat în Clinica de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alex. Obregia” în perioada 28.06.2001-08.08.2001 pentru tetrapareză spastică, stare comatoasă.

- Istoricul bolii:

Manifestările clinice au debutat cu 2 săptămâni anterior internarii, în context de infecție respiratorie acută, cu crize tonico-clonice de hemicorp drept și deficit motor postcritic. În data de 23.06.2001 a fost internat la Spitalul Clinic "Prof. Dr. D. Bagdasar" - Neurochirurgie; s-a efectuat examen CT cerebral, care a arătat infarct talamic stang. Examenul RMN cerebral efectuat după 3 zile care a evidențiat: tromboza sinusurilor venoase cerebrale (longitudinal superior, drept, transverse), venelor cerebrale profunde, infarct venos nuclear stâng. S-a instituit tratament anticoagulant, antibiotic, antitermic, cu evoluție imediată ușor favorabilă pacientul fiind transferat în secția noastră după efectuarea examenului RMN cerebral.

**RMN cerebral - B.L., 1 an 8 luni, masculin:**



AHC, APF au fost nesemnificative. Pacientul prezenta în APP repetitive IACRS.

**EXAMENUL CLINIC GENERAL** a evidențiat: stare generală gravă, subfebrilitate (37,7 gr. C), tegumente palide, edeme palpebrale și la membrele superioare, declive, pacientul fiind echilibrat cardio-respirator și digestiv.

**EXAMENUL NEUROLOGIC** a relevat: coma gradul I, pareză facială centrală dreaptă, tetrapareză spastică asimetrică, predominant dreapta, ROT diminuate bilateral, Babinski prezent bilateral.

**Au fost efectuate investigații paraclinice complete:** probe de laborator uzuale – normale, PL- LCR opalescent, Pandy +/-, albumină 0,36 g%, elemente 10/mm, profilul coagulației – normal, echografie cardiacă transtoracică – normală, radiografie cardio-pulmonară – hiluri pulmonare întărite bilaterale.

**TRATAMENTUL** a inclus antibioterapie, antitermice, anticoagulante – inițial heparină, 10 zile, apoi trombostop, sub controlul PT; depliteve cerebrale (manitol, dexametazonă, furosemid); program de recuperare, început din a 2-a zi de internare.

**EVOLUȚIA** a fost lent favorabilă. Astfel, după 2 zile starea generală s-a ameliorat cu dispariția edemelor, mobilizarea spontană a membrelor, predominant a celor stângi. După 20 zile a existat o ameliorare motorie și psihică semnificativă (stătea în sezut, executa mișcări mai complexe cu membrul superior stâng, râdea, participa la joc). Examenul CT cerebral efectuat după o lună de la debut (31.07.2001) a evidențiat atrofie cortico-subcorticală supra- și infratentorială importantă cu hidrocefalie secundară, porencefalie periventriculară. După 1 lună de la externare, la un control efectuat în clinică, se notează: merge cu sprijin, digitigrad, folosește bine ambele membre superioare (preferință pentru mâna stangă), rostește cuvinte mono/bisilabice, execută comenzi simple. Deoarece familia nu a continuat tratamentul recuperator (kinetoterapie, stimulare cognitivă, ergoterapie), ulterior progresele au fost mai mici, copilul dezvoltând retracții la

nivelul tendonului achilian drept pentru care s-a practicat intervenție chirurgicală. După aproximativ 1 an a prezentat crize parțiale drepte complexe pentru care s-a instituit tratament cu carbamazepină în doză de 20 mg/kg/cu controlul ulterior al crizelor.

### Discuții

Tromboza venoasă cerebrală este o cauză rară de stroke la copil, dar care, prin severitatea ei, poate pune în pericol viața copilului. Tehnicile neuroimastice moderne, în special RMN, permit stabilirea mai facilă a diagnosticului. Infecțiile respiratorii pot constitui punct de plecare pentru o tromboză venoasă cerebrală septică, în special la sugar și copilul mic; se impune, ca urmare, tratarea energetică a acestora. Tratamentul anticoagulant poate fi recomandat la acești copii, sub controlul timpilor de coagulare (PT, INR). Recuperarea în cazul leziunilor vasculare cerebrale este mai bună la copii decât la adulți, datorită neuroplasticității creierului copiilor și capacitatea de regenerare a neuronilor parțial lezați, condiționate și de începerea precoce a programului de recuperare.

### Bibliografie

1. Aicardi J., *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd Edition, Mac Keith Press, 1998, 559.
2. Albers, GW, Easton, JD, Sacco, RL, et al *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke*. Chest 1998;114:683S-698S
3. Andrew, M, Marzinotto, V, Brooker, LA, et al (1994) *Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study*. Thromb Haemost 71:265-269
4. Andrew, M, Marzinotto, V, Massicotte, P, et al *Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study*. Pediatr Res 1994;35:78-83
5. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. *Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis*. Arch Neurol.1999; 56 :967 –971
6. deVeber G, Andrew M. *Cerebral sinovenous thrombosis in children*. N Engl J Med.2001; 345 :417 –423
7. deVeber G, Chan A, Monagle P, et al. *Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study*. Neurology.1998; 51 :1622 –1688
8. deVeber, GA, MacGregor, D, Curtis, R, et al *Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis*. J Child Neurol 2000;15,316-324
9. Done, AK, Yaffe, SJ, Clayton, JM *Aspirin dosage for infants and children*. J Pediatr 1979;95,617-625
10. Food and Drug Administration (FDA). *Important drug warning regarding the use of Abbokinase (urokinase)*. 1999 Public Health Service. Rockville MD
11. Gupta, AA, Leaker, M, Andrew, M, et al *Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children*. J Pediatr 2001;139,682-688
12. Konishi Y, Kuriyama M., Sudo M., et al (1987) *Superior sagital thrombosis in infancy*. Pediatric Neurology, 3, 222-225
13. Massicotte, P, Adams, M, Marzinotto, V, et al *Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study*. J Pediatr 1996;128,313-318
14. Zimmerman RA, Haselgrove JC, Wang Z, et al. *Advances in pediatric neuroimaging*. Brain Dev.1998; 20 :275 –289