

Trombose do seio venoso cerebral em neonatos

Cerebral venous sinus thrombosis in newborns

Miriã Silva Mota, Ilgen Yamazaki, Renato Marrach de Pasqual, Roberta Fernandes Moraes Tahan, Rodrigo Regacini, Helenilce de Paula Fiod Costa
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Objetivo: Relatar caso de trombose do seio venoso transverso com ocorrência perinatal, diagnosticado por Doppler transfontanelar e ressonância nuclear magnética, a partir da suspeita clínica. **Descrição:** Mãe, 34 anos, primigesta, sem intercorrências na gestação, parto vaginal. Recém-nascido (RN) de termo, adequado para a idade gestacional, Apgar 1º minuto e 5º minuto: 6 e 9, respectivamente, sem necessidade de manobras de reanimação neonatal. Com 24 horas de vida, o RN apresentou síndrome convulsiva. A investigação foi realizada por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem, que mostraram trombose do seio venoso transverso. Paciente evoluiu com convulsões de difícil controle e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor para a idade. Atualmente, segue em acompanhamento clínico multiprofissional e com quadro convulsivo controlado. **Comentários:** A ocorrência da trombose venosa cerebral no período perinatal com diagnóstico precoce é pouco comum, o que destaca a importância de métodos de melhor acurácia diagnóstica, como a ultrassonografia transfontanelar com Doppler e a ressonância nuclear magnética de crânio.

Descritores: Recém-Nascido; Convulsões; Trombose; Seio Venoso Transverso, Ultrassom; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Objective: To report a case of transverse venous sinus thrombosis with perinatal occurrence, diagnosed by transfontanellar Doppler and magnetic nuclear resonance, from clinical suspects. **Description:** 34-years-old primigravida, without interurrences in pregnancy, normal full term delivery. Newborn (NG) appropriate for gestational age (AGA), 1st minute and 5th minute apgar score: 6 and 9, respectively. No neonatal resuscitation maneuvers needed. In the first 24 hours of life, the nb presented convulsive syndrome. The investigation was carried out through laboratory and neuroimage exams, which showed a cerebral thrombosis of the transverse venous sinus. The patient developed difficult-to-control pileptic seizures and delayed neuropsychomotor development forage. Currently, it is in multiprofessional clinical follow-up and with a controlled convulsive framework. **Comments:** The occurrence of cerebral venous thrombosis in the perinatal period with early diagnosis is uncommon, which highlights the importance of methods with better diagnostic accuracy, such as transfontanellar ultrasonography with Doppler and cranial magnetic resonance imaging.

Keywords: Infant, Newborn; Seizures; Thrombosis; Transverse Venous Sinus; Ultrasonics; Magnetic Resonance.

Correspondência:

Miriã Silva Mota
E-mail: miriansmota@gmail.com
Data de submissão: 24/04/2023
Data de aceite: 19/03/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Neonatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-000, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A trombose do seio venoso cerebral (TSVC) é resultado do desenvolvimento de um coágulo sanguíneo (trombo) por alteração em um ou mais pilares da tríade de Virchow, localizado na região do seio venoso cerebral. Dentro do grupo pediátrico, os recém-nascidos são os mais acometidos, com estimativa de 7 casos em 1 milhão¹⁻⁶.

O quadro clínico no recém-nascido (RN) caracteriza-se desde sinais inespecíficos e discretos até distúrbios de função neurológica. Recém-nascidos com TSVC geralmente não necessitam de reanimação, apesar do trabalho de parto e do parto estar associado a complicações. O diagnóstico da TSVC precoce ainda é pouco caracterizado¹.

A investigação clínica, além dos exames laboratoriais, pode se beneficiar da ultrassonografia transfontanelar (USTF) com doppler e da ressonância nuclear magnética (RNM) como método de imagem padrão-ouro²⁻³.

O tratamento de RN com TSVC com terapia antitrombótica ainda é controverso. Mais de 90% dos recém-nascidos que tiveram lesão cerebral associada à TSVC sobreviveram, mas a literatura médica ainda carece de seguimentos a longo prazo sobre as possíveis sequelas no desenvolvimento neuropsicomotor dos acometidos².

OBJETIVO

Descrever quadro clínico, tratamento e evolução de um recém-nascido que apresentou trombose do seio venoso cerebral nas primeiras 24 horas de vida. Considerando-se o baixo número de crianças diagnosticadas com essa morbidade e a escassez de relatos destes casos com diagnóstico precoce, bem como de estudos publicados, julgou-se ser de grande importância clínica científica descrevê-lo.

CASO CLÍNICO

Recém-nascido, sexo feminino, cor parda, nascido de parto vaginal, com idade gestacional de 37 semanas, Apgar 1º minuto e 5º minuto: 6 e 9, peso ao nascer 2660 gramas e comprimento 45 centímetros. Não necessitou de manobras de reanimação. Apresentou desconforto respiratório adaptativo e, com 24 horas, sucção débil com desvio ocular, seguido de hipertonia e movimentos clônicos em membros inferiores associado à dessaturação. Encaminhado ao setor de unidade intensiva neonatal, com glicemia capilar 60 mg/dL, como não houve melhora da cianose e das crises, com manutenção de dessaturação, foi realizada intubação orotraqueal. Administrado fenobarbital em dose de ataque e manutenção, feita hipótese diagnóstica de síndrome convulsiva a esclarecer de possíveis etiologias: a) asfixia perinatal - encefalopatia hipóxico-isquêmica; b) malformação do sistema nervoso central; c) erro inato do metabolismo.

No dia seguinte, foi realizada ultrassonografia transfontanelar sem estudo de Doppler, que não registrou alterações.

Com 60 horas, em uso de fenobarbital, o RN não apresentou novos episódios convulsivos, evoluindo com boa resposta ventilatória seguida de extubação.

No 6º dia, ele permanecia hipoativo e hiporreativo, com presença de clônus e hipertonia de membros, sendo adicionada fenitoína à prescrição.

Com uma semana de vida, uma nova USTF sem Doppler foi realizada, e não demonstrou alterações.

No 10º dia, realizou RNM de crânio, que mostrou alteração de sinal no seio transversal direito, o que permitia considerar a possibilidade de trombose venosa recente conforme demonstra a figura 1.

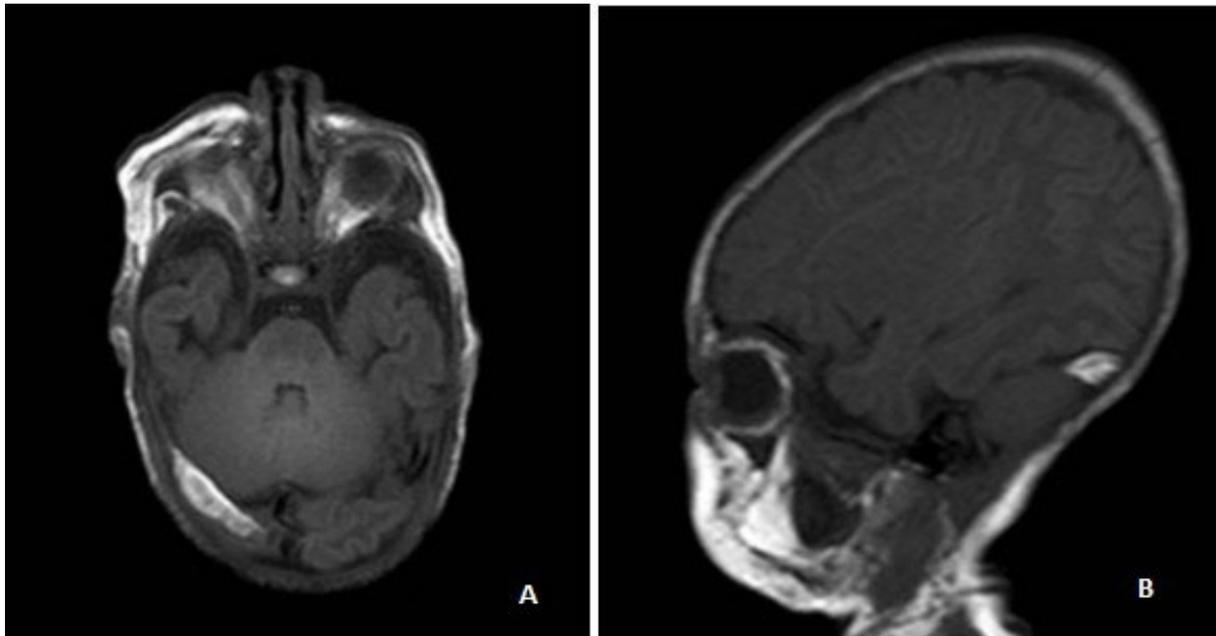


Figura 1 - Ressonância magnética sem contraste paramagnético, no corte axial (a) e corte sagital (b), na sequência T1 com hipersinal na conformação anatômica do seio transversal direito, que permite considerar a possibilidade de trombose venosa recente, confirmada pela ultrassonografia direcionada.

No mesmo dia, realizada nova USTF com doppler, direcionado para avaliação dos seios venosos, mostrou seio transversal direito de dimensões reduzidas e com material hipocogênico preenchendo parcialmente sua luz, com discreto fluxo ao doppler colorido, sugestivo de trombose subaguda com recanalização parcial (Figuras 2,3,4).

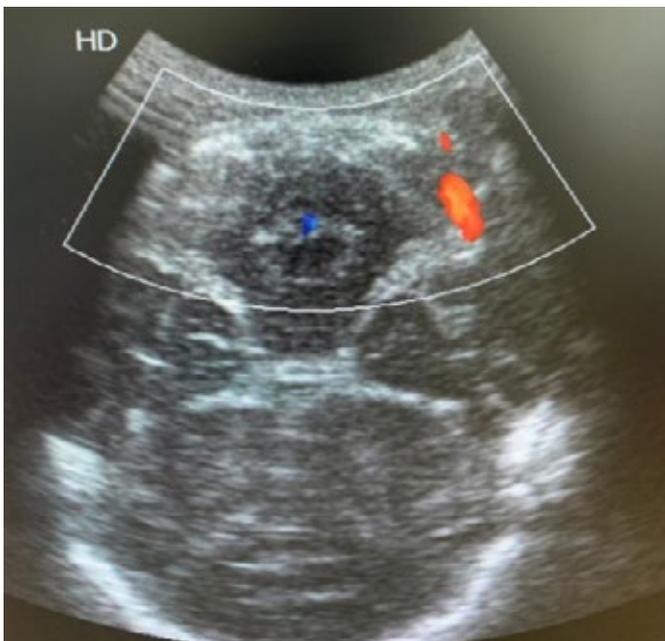


Figura 2 - Ultrassonografia transfontanelar com doppler, corte oblíquo em sentido cranial através do forame magno. Mostra o fluxo bem caracterizado ao doppler colorido no seio transversal esquerdo e não caracterização de fluxo no seio transversal direito.

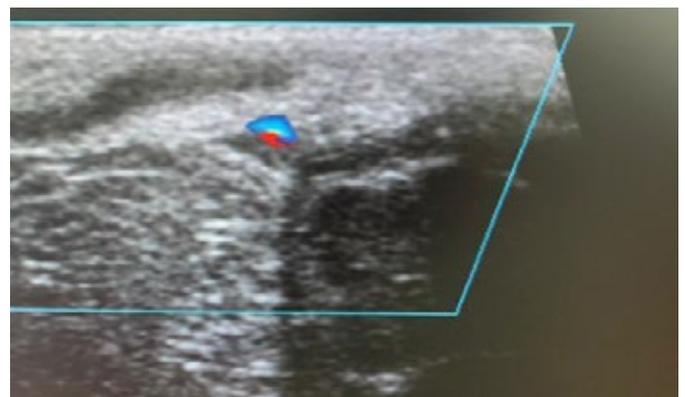


Figura 3 - Ultrassonografia transfontanelar com doppler, corte axial através da fontanela mastoidea direita demonstra seio transversal direito com dimensões reduzidas em relação ao contralateral e fluxo filiforme central, com material hipocogênico (trombo) aderido às paredes do seio venoso.



Figura 4 - Ultrassonografia transfontanela com doppler, corte axial através da fontanela mastoidea esquerda demonstra seio transversal esquerdo com dimensões preservadas e fluxo ao doppler colorido preenchendo toda a luz do seio venoso.

Foi iniciada enoxaparina sódica para terapêutica da trombose após resultados de exame de coagulação normais.

Os resultados da pesquisa de erros inatos do metabolismo, triagem neonatal pelo “exame do pezinho” expandido e eletroforese de hemoglobina dos pais por suspeita de doença falciforme foram normais.

Com 5 dias, foi realizado eletroencefalograma (EEG) que mostrou traçado e atenuação difusa da atividade elétrica cerebral. Foi iniciado carbamazepina e suspenso fenitoína.

Com 18 dias, novo USTF com Doppler mostrou melhora significativa da trombose no seio transversal venoso direito, com pequena quantidade de trombo hiperecogênico aderido às paredes.

Dois dias após, em uso de fenobarbital e carbamazepina, RN apresentou novo episódio de convulsão, sendo feita nova dose de ataque de fenitoína e introduzido levetiracetam, que foi reajustado aos 35 dias de vida, após novas crises convulsivas.

No 40º dia, foi realizada a 2ª RNM de crânio que foi normal. A enoxaparina sódica foi substituída por ácido acetilsalicílico (AAS) infantil tamponado. Novo episódio de crise

convulsiva foi caracterizado, gerando um novo reajuste da dose de levetiracetam.

Com 1 mês e 15 dias, o RN não apresentava novas crises clínicas, os exames de imagem, como USTF com doppler não mostrava alterações e EEG digital em sono induzido evidenciava atividade epileptiforme frequente de projeção multifocal. Acrescentado à prescrição piridoxina.

Com 2 meses, apesar de não apresentar novas crises clínicas, o EEG digital realizado em sono induzido manteve atividade epileptiforme frequente de projeção multifocal. Foi optado pelo início de topiramato e redução progressiva de fenobarbital.

Com 2 meses e 15 dias, paciente em condições clínicas de alta hospitalar, em uso de carbamazepina, levetiracetam, topiramato, piridoxina, AAS e polivitamínicos.

Nesta ocasião, o RN foi acompanhado por equipe multiprofissional, devido ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Permaneceu em seguimento neuroclínico, sem novas crises convulsivas clínicas e/ou eletroencefalográficas, e manteve uso de carbamazepina, levetiracetam, piridoxina, ferro e polivitamínico.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A trombose do seio venoso cerebral é definida pelo desenvolvimento de um coágulo sanguíneo (trombo) na região do seio venoso cerebral, motivado por alguma alteração hemodinâmica na tríade de Virchow, que se constitui de: hipercoagulabilidade, dano à parede do vaso e estase sanguínea. Esse trombo gera uma interrupção total ou parcial, focal ou difusa do fluxo sanguíneo cerebral¹⁻⁴.

Dentro do grupo pediátrico, o recém-nascido é o mais acometido com maior incidência de trombose do seio venoso cerebral de 0,67 por cem mil casos por ano, embora se saiba que sua ocorrência é subestimada, visto a escassez de registros na literatura. Estudo de revisão com 160 crianças, sendo 69 (43,12%) delas neonatos maiores de 36 semanas, relatou morbidade neonatal presente em 84% dos recém-nascidos com a afecção, e destes, cerca de 51% e 30%, respectivamente, apresentaram complicações perinatais ou desidratação como fator de risco para a doença³⁻⁷.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da trombose do seio venoso cerebral são subdivididos em fatores de origem materna e/ou fetal e de origem neonatal, que podem ser herdados ou adquiridos. Em relação à origem perinatal, destacam-se pré-eclâmpsia, diabetes gestacional ou pré-existente e complicações placentárias, gestacionais e do parto. Sobre a origem neonatal, geralmente a causa é secundária à morbidade clínica do recém-nascido, como sepse, meningite e/ou desidratação^{1-3, 8}.

O recém-nascido com trombose do seio venoso cerebral geralmente não necessita de reanimação neonatal. Apesar do trabalho de parto e do parto estarem associados a complicações, a maioria dos acometidos são considerados inicialmente saudáveis. Contudo, cerca de 50% dos recém-nascido com a

afecção dentro das primeiras 48 horas de vida, apresentarão irritabilidade, dificuldade de sucção, hipotonia, apneia e/ou convulsões⁹⁻¹⁰.

O quadro clínico no recém-nascido pode se caracterizar desde sinais inespecíficos e discretos até distúrbios de função neurológica. As manifestações progressivas como dificuldade de sucção, perda de peso acompanhado ou não de desidratação, com ou sem história de sepse precoce, devem chamar a atenção^{1, 8}.

Dentre os diagnósticos diferenciais, devem ser considerados: acidente vascular isquêmico ou hemorrágico, infarto venoso periventricular, lesão hipóxico-isquêmica, encefalopatias por infecções congênitas, malformações encefálicas, erros inatos do metabolismo ou tumores do sistema nervoso central⁹.

A investigação clínica inclui, além dos exames laboratoriais, a realização de ultrassonografia transfontanelar com Doppler dirigido para avaliação dos seios venosos e a ressonância nuclear magnética como método de imagem padrão-ouro, a depender das condições clínicas do recém-nascido¹¹⁻¹².

A ultrassonografia transfontanelar com Doppler direcionado para avaliação dos seios venosos é útil para o diagnóstico e acompanhamento da trombose venosa, principalmente por ser um exame realizado à beira do leito. Para tanto, é necessário que haja a suspeita clínica de alteração vascular, a qual pode ser visualizada através das suturas entre os ossos cranianos¹⁰⁻¹².

A ressonância nuclear magnética permite uma avaliação completa dos seios venosos, independente do estágio de fusão dos ossos cranianos, além de detectar complicações do evento trombótico sobre o parênquima encefálico, como hemorragias ou isquemias. A ausência de fluxo e a presença de alteração da intensidade do sinal no seio venoso é um achado primordial de trombose venosa na ressonância nuclear magnética^{1-3, 13}.

No estágio agudo da formação do trombo (0-5 dias), a alteração de sinal é predominantemente com isossinal em imagens ponderadas em T1 e hipossinal em T2. Na fase subaguda da evolução do trombo (6-15 dias), o sinal é predominantemente hipersinal em imagens ponderadas em T1 e T2, por causa da metahemoglobina no trombo. No caso descrito, a ressonância nuclear magnética sem contraste demonstrou na sequência T1 hipersinal na conformação anatômica do seio transversal direito, sugerindo trombose subaguda (Figura 1) ^{1-3, 11, 13-14}.

Sabe-se que a ressonância nuclear magnética possui uma acurácia melhor do que o uso da USTF com Doppler pois é um método mais sensível e específico em avaliar a extensão da trombose pelo sistema venoso central, além de diferenciar o tempo da formação do trombo, tendo importância para avaliação das complicações do evento trombótico, como hemorragias e isquemias ^{1-3, 13}.

O tratamento do recém-nascido com trombose do seio venoso cerebral com terapia antitrombótica ainda é controverso, devido à escassez de dados sobre segurança terapêutica e ensaios clínicos randomizados de longo prazo, possibilidade de hemorragia intracraniana espontânea e dificuldade de padronização na duração da terapia de anticoagulação ^{2, 14}.

A *American Heart Association Scientific Statement* ¹⁴⁻¹⁵ sugere deixar reservada a terapia anticoagulante para casos específicos uma vez que há possibilidade do aumento da extensão do trombo, em casos de distúrbios de coagulação ou múltiplos trombos simultâneos. Para o *American College of Chest Physicians* ¹⁶ em recém-nascido com TSVC sem hemorragias significativas intracranianas estaria indicada a anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular com duração de 6 semanas a 3 meses. Já para o *British Committee*

for Standards in Haematology ¹⁷ a indicação seria para todas as crianças com trombose do seio venoso cerebral sem hemorragia intracraniana, com a duração terapêutica de acordo com a suspeita etiológica.

Atualmente, estudos multicêntricos estão avaliando o uso de eritropoetina (EPO) como terapêutica na encefalopatia hipóxico-isquêmica e em acidentes vasculares cerebrais no recém-nascido. Parecem existir evidências de que a eritropoetina administrada exogenamente tem efeito protetor em alguns modelos de lesão cerebral. Os resultados obtidos, ainda que experimentais e em modelos animais, têm demonstrado redução no volume da área infartada, melhores resultados na área motora em curto prazo e cognitivos em longo prazo. E, embora promissoras, as evidências crescentes sobre o uso da eritropoetina como efeito protetor em uma variedade de lesões cerebrais carecem de maiores estudos ¹⁸⁻²⁰.

Em estudo publicado por deVeber et al., ⁶ mais de 90% dos RN que tiveram lesão cerebral associada a TSVC sobreviveram ³. O comprometimento motor identificado após TSVC varia de 6% a 67% e a epilepsia após TSVC esteve presente em 16% dos 415 casos relatados. Contudo, faltam ainda, em todos os estudos revisados, relatos sobre as possíveis sequelas de neurodesenvolvimento dos casos descritos devido à perda de seguimento clínico desses pacientes ³.

Concluindo, a importância deste relato de caso é chamar a atenção para a ocorrência de alterações vasculares no período perinatal, incluindo a trombose dos seios venosos nos diagnósticos diferenciais. Merece destaque a ultrassonografia transfontanelar com Doppler direcionado para avaliação dos seios venosos como um método que pode ser utilizado para diagnóstico e acompanhamento, e útil para programar a ressonância nuclear magnética de crânio no melhor momento do contexto clínico.

REFERÊNCIAS

1. Ramenghi LA, Cardiello V, Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:267-80.
2. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1918-31.
3. Gunny RS, Lin D. Imaging of perinatal stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20(1):1-33.
4. Monteiro AM, Lima CM, Ribeiro EB, Lins MC, Miranda S, Miranda LE. Diagnóstico por imagem e aspectos clínicos da trombose venosa cerebral em recém-natos a termo sem dano cerebral: revisão em 10 anos. *Radiol Bras.* 2010;43(3):149-53.
5. Herman I, Karakas C, Webber TA, Kralik SF, Takacs DS, Fisher KS, et al. Clinical Profile and Long-Term Outcome in Neonatal Cerebral Sinus Venous Thrombosis. *Pediatr Neurol.* 2021;121:20-25.
6. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345(6):417-23.
7. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guide line on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):196-207.
8. Rutherford M, Ramenghi LA, Cowan FM. Neonatal stroke. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012;97(5):F377-84.
9. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol.* 2008;23(1):26-31.
10. Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics.* 2010;126(3):693-700.
11. Oulmaati A, Babakhoya A, Chaouki S, Hida M, Bouharrou A. Apport de l'échographie transfontanellaire dans le diagnostic précoce des thromboses veineuses cérébrales néonatales: à propos de trois cas. *Arch Pédiatr.* 2014;21(2):214-18.
12. Raets MM, Sol JJ, Govaert P, Lequin MH, Reiss IK, Kroon AA, et al. Serial cranial US for detection of cerebral sinovenous thrombosis in preterm infants. *Radiology.* 2013;269(3):879-86.
13. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S19-41.
14. Lebas A, Chabrier S, Fluss J, Gordon K, Kossorotoff M, Nowak-Göttl U, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(3):219-28.
15. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, Debaun MR, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(3):e51-e96.
16. 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. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e737S-e801S.
17. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):196-207.
18. Gonzalez FF, McQuillen P, Mu D, Chang Y, Wendland M, Vexler Z, et al. Erythropoietin enhances long-term neuroprotection and neurogenesis in neonatal stroke. *Dev Neurosci.* 2007;29(4-5):321-30.
19. Gonzalez FF, Fang A, Ferriero DM. Is Erythropoietin The Answer? *Pediatr Res.* 2011;69(1):2-3.
20. Gonzalez FF, Abel R, Almlí CR, Mu D, Wendland M, Ferriero DM. Erythropoietin sustains cognitive function and brain volume after neonatal stroke. *Dev Neurosci.* 2009;31(5):403-11.