

TROMBOZELE ÎN PEDIATRIE

Thrombosis in pediatric practice

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Trombozele sunt rare în pediatrie, iar imposibilitatea constituirii de serii omogene reprezintă o dificultate terapeutică a discutații lor.

Articolul trece în revistă:

- etiologia trombozelor neonatale (arteriale și venoase), ale sugarului și copilului;
- tratamentul (indicații terapeutice în raport cu natura trombozei);
- modalități de tratament trombolitic;
- concluzii

Cuvinte cheie: Trombozele (arteriale, venoase); nou-născut; sugar; copil; etiologie; tratament

ABSTRACT

Thrombosis is a rare situation in pediatric practice. That makes it impossible to have homogenous series and therefore treatment regimens are difficult to be well defined.

In this article the authors present:

- neonatal thrombosis (arterial and venous), thrombosis in infants and older children;
- treatment regimens (indications regarding the etiology) in neonates, infants, children;
- thrombotic treatment (dosage, duration of treatment, precautions and biologic follow-up);
- conclusions

Key words: Thrombosis (arterial and venous); neonates; infants; children; etiology; treatment

Trombozele sunt rare la copil și imposibilitatea de a realiza serii omogene de cazuri face discuția și tratamentul acestora dificil. Tratamentul este în parte dependent de etiologia trombozelor.

ETIOLOGIE

Trombozele neonatale

Survenirea acestora este favorizată de existența unei stări de hipercoagulabilitate și de diminuarea activității fibrinolitice fiziologice la naștere.

Trombozele arteriale

Intră în discuție:

- trombozele aortice, masive, ce se extind la arterele membrelor inferioare și la arterele renale și mezenterice;

- trombozele iliace sau ileo-femorale uni- sau bilaterale;
- trombozele arteriale renale uni- sau bilaterale.

Cu toate că pot fi spontane, aceste diverse tromboze sunt cel mai frecvent complicații ale catterismului arterial ombilical. Printre factorii favorizanți intră în discuție rolul poziției catterului, calibrul său, materialul de fabricație.

Din experiența unor autori (Beaufils F et al, 1982) se degajă următoarele date:

- trei tromboze din patru sunt de origine septică;
- mai mult decât poziția catterului contează „maniera“ în care acesta este utilizat, cum ar fi luarea în discuție, în plus, a perfuziei cu soluții hipertone, o viteză de sustragere

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“ Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

prea rapidă, generatoare de vasospasm, care nu pot fi decât „periculoase“

- un cateter care refluează rău sau care injectează rău este un cateter pe cale de a se tromboza ori într-un vas, el însuși, pe cale de tromboză: nu numai că trebuie „retras” imediat, dar este exclus de a introduce un altul, riscul de tromboză completă fiind considerabil.

Trombozele spontane, respectiv cele ce survin în absența cateterului, pot fi datorate migrației de micro-trombi, constituți în momentul închiderii canalului arterial.

Autorii au observat astfel de tromboze la nou-născuți cu septicemie. De asemenea, riscul de tromboză este indiscutabil crescut la nou-născutul unei mame diabetice.

Trombozele venoase neonatale

Trombozele venelor renale sunt, de departe, cele mai frecvente și cele cunoscute de mult. Cel mai frecvent secundare unei suferințe fetale sau unei deshidratări (Beaufils F, Schlegel N, Pillion G, 1982) ele constituie una din principalele cauze de insuficiență renală acută la nou-născut. Ele pot fi uni- sau bilaterale și se asociază uneori cu tromboza venei cave inferioare.

Trombozele venei porte constituie o redutabilă complicație a cateterismului venei ombilicale. Diagnosticul este cel mai frecvent tardiv, în cursul constituirii unui tablou de hipertensiune portală.

Trombozele venoase de cateter relevă aceleași mecanisme și etiologii la sugar și copil și vor fi prezentate mai departe.

Trombozele sugarului și copilului

Trombozele arteriale

Sunt mai rare decât la nou-născut. Trombozele spontane și în raport cu maladiile constituționale ale hemostazei pot fi observate în același grad ca și trombozele venoase.

Trombozele pot fi complicații ale unui cateterism arterial ca și în cazul unui nou-născut cateterizat.

Trebuie subliniat pericolul trombozei arterei femurale când aceasta este punționată, cu atât mai mult când artera este cateterizată la un sugar sau copil în colaps.

Trombozele arterelor coronare constituie una din complicațiile sindromului Kawasaki.

Trombozele arteriale pulmonare complică, mai mult ca în orice alte cazuri, sindroamele nefrotice, ce sunt favorizate de existența a importante modificări ale proteinelor coagulării și fibrinolizei (Loirat C et al, 1979): hipercoagulabilitate, de o

parte (prin creșterea concentrației fibrinogenului, factorului V, factorului VIII și diminuarea concentrației în antitrombina III), diminuarea activității fibrinolitice plasmatice de altă parte (prin diminuarea concentrației plasminogenului, creșterea concentrației în alfa 2 macroglobulina)

Trombozele venoase

O analiză exhaustivă a cauzelor trombozelor venoase a fost realizată de M. Robin și C Boyer într-o lucrare – punere la punct – recentă (1987). În tabelul 1 sunt prezentate principalele cauze ale trombozelor venoase la copil.

Trombozele venoase de cateter sunt, de departe, cele mai frecvente. Ele par favorizate prin infecții, în special cu stafilococ și candida. Legătura de causalitate între infecții și tromboze a fost obiectivul a numeroase discuții: unii gândesc că tromboza este prima și face loc injectiei (Brismar B, Hardstedt C, Malmberg, 1986); alții gândesc, din contră, că leziunile induse de infecție sunt punctul de plecare al trombozei. Oricum ar fi, această asociere este cvasi-constantă de modul survenirii unei tromboze pe cateter trebuie să conducă la asocierea anticoagulantelor, ultimele fiind instituite rapid și eventual întrerupte dacă hemoculturile efectuate înaintea instituirii tratamentului rămân negative.

Trombozele venoase pe cateter instituit pentru nutriție parenterală pun probleme particulare și prezintă o importanță care a condus la consacrarea a trei intervenții la un seminar pe această problemă (Brun P și colab, 1988; Azancot A și colab, 1988; Vitoux-Brot C și colab, 1988).

Trombozele secundare maladiilor constituționale ale hemostazei sunt de asemenea abordate de Seligsohn U și Ben Tal O, 1988.

TRATAMENT

Unele aspecte ale tratamentului nu merită o discuție foarte amplă: retragerea cateterului care este la originea trombozei, antibioterapie bactericidă în toate trombozele septice sau și heparinoterapie, de la instalarea primelor simptome. În plus, trebuie subliniate și dificultățile, uneori întâlnite, pentru a echilibra trombozele (Vitoux-Brot C și colab, 1988). Chestiunea cea mai dificilă privește tratamentul trombozei propriu-zise. Acesta poate consta în chirurgie, tromboliză sau abstenție. Această heterogenitate este datorată absenței de serii importante și, de asemenea, faptului că numărul mic de cazuri observate se desfășoară pe o perioadă de timp de mai mulți ani, perioadă în care atitudinile variază (Beaufils F et al, 1982)

Tabelul 1. Principalele cauze ale trombozelor venoase la copil (după M Robin și C Boyer, 1987)

Factori locali	Patologie generală	Maladii constituționale ale hemostazei
<p><i>Agresiune venoasă directă</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – puncții venoase – catetere centrale – catetere de derivație ventriculo-atrială <p><i>Compresiune venoasă</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – prin aparat gipsat – prin fractură <p><i>Inflamație perivenoasă</i> secundară unei infecții</p> <ul style="list-style-type: none"> – osteomielită – infecție ORL: tromboze venoase cerebrale <p><i>Malformații venoase</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – agenezii, hipoplazii sau ectazii ale trunchiurilor profunde – obstrucții membranoase ale venei cave 	<p><i>Factori medicamentoși</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – modulatori ai hemostazei – contracepție orală – asparaginază <p><i>Nefroză</i></p> <p><i>Maladii inflamatorii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Lupus eritematos diseminat – Colită ulcerosă – Malattia Crohn <p><i>Maladii metabolice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Homocistinurie – Hiperlipemie <p><i>Septicemii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – stafilococică – candida – streptococică <p><i>Alți factori generali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – afecțiuni chirurgicale – afecțiuni maligne – insuficiență cardiacă – afectare medulară – obezitate – efort sportiv + traumatisme 	<p><i>Deficite constituționale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – în antitrombină III – în proteina C – în proteina S <p><i>Anomalii ale plasminogenului</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – hipoplasmogenemie – displasmogenemie – defect de liberare al activatorului tisular al plasminogenului

Indicații terapeutice în raport cu natura trombozei

Tromboze neonatale

Trombozele aortei și vaselor iliace au determinat diverse tentative. Eșecurile și recidivele nu au dus la renunțarea la tromboctemie prin sonda Forgarty având în vedere că după tentativa chirurgicală devine imposibilă recurgerea la trombolitice. Autorii (Beaufils F și colab, 1982) au tratat nou-născuții cu heparină și urokinază (UK) după un protocol descris (a se vedea mai departe). Eșecul a fost complet în două cazuri de tromboză extinse ale aortei și „carrefour-ului aortic” care au antrenat o afectare masivă a viscerelor abdominale cu enterocolită ulcero-nevrozantă, anurie și necroză a hemicorpului inferior în întregime. Pe 4 cazuri de tromboze ilio-femorale unilaterale, o vindecare completă a fost obținută de 3 ori. Al patrulea bolnav a avut o repermeabilizare incompletă și a trebuit să sufere o amputație limitată a antepiciorului drept. Corrigan și colab (1982) au raportat un eșec la un nou-născut de 11 zile cu tromboză aortică. Ulterior, Malin și colab (1985) au raportat observațiile a 3 pacienți la care o repermeabilizare spontană a fost observată în absența oricărui tratament.

La prematuri indicația de tratament trombolitic trebuie să ia în considerație riscul de hemoragie intracraniană. Pentru aceasta, pe acest teren și ținând seama de incertitudinea rezultatelor, autorii (Beaufils F și colab, 1982) consideră că nu trebuie tratată prin UK (urokinază) o tromboză care nu amenință imediat fie viața copilului, fie vitalitatea membrului.

În timp o supraveghere se impune pentru detectarea eventualelor inegalități de lungime a membrilor sau a complicațiilor secundare (o observație a autorilor – Beaufils F și colab, 1982 este caracterizată prin necroza capului femural descoperită la vârsta de 2 ani).

Trombozele izolate ale uneia sau ambelor artere renale se evidențiază adesea prin un tablou de insuficiență cardiacă în raport cu o hipertensiune arterială marcată.

Aceasta constituie o contraindicație a terapiei trombolitice. Chirurgia este aleatorie. De fapt, singurul tratament trebuie să fie antihipertensiv care este frecvent posibil de ales, apoi de întrerupt după câteva luni sau ani (Adelman R D, 1978).

Tromboze ale venei porte nu pot din nefericire să fie dezobstruate deoarece sunt evidențiate prin

consecințele lor la finele a numai câtorva luni sau ani.

Trombozele venelor renale pun o problemă dificilă. Trombozele nu sunt tromboze ale trunchiului principal, care poate fi chiar „respectat“, ci tromboze ale ansamblului arborelui venos. În plus, s-a demonstrat că trombozele debutează cel mai frecvent la nivelul unei ramuri vasculare de diviziune intra-parenchimotoasă.

În cursul ultimilor 10 ani, 20 de copii au fost admiși în serviciul de reanimare și sau în serviciul de nefrologie, cu acest diagnostic. Tromboza venelor renale era unilaterală în 12 cazuri – (grupa 1) și bilaterală în 3 cazuri (grupa 2). Toate cazurile au primit heparină în doză inițială de 300 UI/kg/zi, doză adaptată în funcție de timpul de cefalină-kaolin. 5 copii nu au primit urokinază (UK) (deces precoce: 4 cazuri; cu hematom suprarenalian: 1 caz).

15 alte cazuri au primit 21 de cure UK (urokinază Choay) într-un interval mediu după diagnosticul de 2,5 zile (1-6 zile), fiecare cură fiind de 48 de ore. UK a fost perfuzată singură la 10 bolnavi (doza inițială: 4000 UCTA/kg/20 minute apoi 3000 UCTA/kg/oră).

La 5 bolnavi plasminogenul a fost adăugat pentru a ține seama de existența la această vârstă a unui deficit fiziologic al acestei proteine (Boyer C et al, 1977). Posologia fiind de 3,5 microkats/kg în 20 minute, la acești bolnavi posologia UK a fost de 3000 UCTA, apoi 2000 UCTA/kg/oră. Rezultatele au fost dinainte (precedent) raportate (Beaufils F și colab, 1985). În grupa 1, 2 copii sunt decedați în faza acută; 10 au supraviețuit și au o filtrare glomerulară normală (recul mediu 53 de luni). În grupa 2, 2 copii sunt decedați în faza acută și al treilea copil decedat la 3 luni în cadrul unui tablou de insuficiență renală terminală. Un alt copil are insuficiență renală moderată și 4 au o filtrare glomerulară normală cu un recul mediu de 41 de luni.

Exprimate în raport cu numărul rinichilor afectați, rezultatele sunt următoarele: pe 21 de rinichi afectați și tratați, 10 sunt atrofici din care 3 sunt „muți“ și 5 „secretanți“, 11 au o talie și o secreție

normală. Aceste rezultate sunt independente de precocitatea tratamentului și nu permit nici de a afirma, nici de a îndepărta (exclude) eficacitatea tratamentului trombolitic.

Trombozele sugarului și copilului

Tratamentul trombozelor arteriale spontane în raport cu o maladie constituțională a hemostazei ne pare că ar trebui să se bazeze pe trombolitice, în condițiile în care pe acest fond orice intervenție chirurgicală este aleatorie și expune, în particular, la recidiva trombozelor.

Tratamentul trombozelor vaselor coronare secundare sindromului Kawasaki este, de asemenea, trombolitică presupunând că evoluția acestui accident lasă un timp de a interveni. Autorii (Beaufils F și colab, 1982) au tratat un pacient cu tromboză coronariană secundară sindromului Kawasaki cu succes cu trombolitice. Aceiași autori nu au experiență în ceea ce privește tromboliza in situ, așa cum este realizată la adult, în infarctul de miocard, dar această terapie pare logică.

Trombozele arteriale pulmonare ce completează sindroamele nefrotice sunt susceptibile de o evoluție dramatică. De aceea în caz de tromboză masivă a arterelor pulmonare cu colaps, Pillion G, Loirat C și Beaufils F și colab, 1982, au preconizat și realizat cu succes tehnica Diekie – injecția în 15 minute a unui bolus de 15000 UCTA/kg d UK.

Trombozele vasculare intracraniene se reperiabilizează spontan, dar pot lăsa sechele. Cu toate acestea, tratamentul trombolitic comportă mai multe riscuri decât beneficii deoarece expune la hemoragii în teritoriile infarctizate. Tratamentul cu heparină este justificat cu excepția trombozelor ce complică o maladie Osler, care poate să se complice de hemoragii datorită asocierii cu anevrisme.

Trombozele secundare unui cateterism pun probleme dificile, în special în cazul trombozelor pe cateter venos central ce se extinde în atriul drept. Această problemă este descrisă în detaliu de Brun P și colab, 1988 Paris și de Vitoux-Brol C, Beaufils F și colab –1982.

BIBLIOGRAFIA

1. **Adelman RD** – Neonatal hypertension. *Pediatr Clin North Am*, 1978, 25, 99.
2. **Azancot A, Mouchet B, Raffoul HA** – Diagnostic écocardiographique des thromboses sur cathéter. In: Schlegel N, Beaufils F (eds) *Hémorragies et thromboses en pédiatrie*, Arnette ed, Paris, 1988.
3. **Beaufils F, Aufront C, Bompard Y et al** – Thromboses vasculaires. *Med Infant*, 1982, 89, 157-169.
4. **Beaufils F, Schlegel N, Pillion G** – La thrombose des veines rénales du nouveau-né et son traitement. In: *Journées parisiennes de pédiatrie*, 41-51, Flammarion, Paris.
5. **Beaufils F, Schlegel N, Loirat C et al** – Urokinase treatment of pulmonary artery thrombosis complicating the pediatric nephrotic syndrome. *Critical Care Med*, 1985, 13, 132-134.

6. **Boyer C, Menahe D, Beaufils F et al** – Haemostatic disorders and respiratory distress in the newborn. *Intense Care Med*, 1977, 3, 278-288.
7. **Brismar B, Hardstedt C, Malmborg A** – Bacteriology and phlebography in catheterization for parenteral nutrition. *Acta Clin Scand*, 1980, 146, 115-119.
8. **Brun P, Cezard JP, Boige N et al** – Thromboses au cours de la nutrition parentérale exclusive par catheter intra-cave. In: Schlegel N, Beaufils F (eds) *Hémorragies et thromboses en pédiatrie*, Arnette ed, Paris, 1988.
9. **Corrigan JJ, Jeter M, Allen HO et al** – Aortic thrombosis in neonate: failure of urokinase thrombolytic therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1982, 4, 243-249.
10. **Duckert F** – Thrombolytic therapy. *Semin Thromb Hemost*, 1984, 10, 87-103.
11. **Loirat C, Pillion G, Schlegel N et al** – Etude des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse au cours des syndromes néphrotiques de l'enfant. *Arch Fr Pediatr*, 1979, 36(suppl), 56-63.
12. **Malin SW, Baumgart S, Rosenberg HK et al** – Nonsurgical management of obstructive aortic thrombosis complicated by renovascular hypertension in the neonate. *J Pediatr*, 1985, 106, 630-634.
13. **Pillion G, Loirat C, Beaufils F et al** – Thromboses des veines rénales (TVR): évolution après traitement thrombolytique. *Abst XVII-e Congrès des Pédiatres de langue française*, Montreal, 1987.
14. **Robin M, Boyer C** – Causes des thromboses veineuses de l'enfant et de l'adolescent en la fibrinolyse au cours des syndromes néphrotiques de l'enfant. *Arch Fr Pediatr*, 1979, 36(suppl), 56-63.
15. **Schlegel N, Beaufils F, Marotte R et al** – Le système fibrinolytique et les traitements thrombolytiques chez le nouveau-né et l'enfant. In: Caen J, Tobelem G, Soria C (eds) *Fibrinolyse et thrombolyse*, 45-56, Masson ed, Paris, 1988.
16. **Seligsohn U, Ben-Tal O** – Hereditary tendencies to thrombosis and their frequency distribution. In: Schlegel N, Beaufils F (eds) *Hémorragies et thromboses en pédiatrie*, Arnette ed, Paris, 1988.
17. **Vitoux-Brot C, Beaufils F, Schlegel N et al** – Traitement des thromboses de l'oreillette droite sur cathéter. In: Schlegel N, Beaufils F (eds) *Hémorragies et thromboses en pédiatrie*, Arnette ed, Paris, 1988.