

Caso Clínico de Trombose Venosa Cerebral Profunda Idiopática

Clinical Case of Idiopathic Deep Cerebral Venous Thrombosis

Cristina Andrade, Adelino Carragoso, Marina Bastos

Serviço de Medicina Interna 2 Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E. P. E.

Resumo

A trombose venosa cerebral (TVC), causa rara de isquémia cerebral, é uma situação clínica grave e com grande potencial de morbi-mortalidade. Está associada a causas infecciosas, hormonais, estados de hipercoagulabilidade, desidratação, toma de anticonceivos orais, neoplasias, entre outras. Clinicamente, a TVC tem um grande espectro de manifestações, sendo a cefaleia a manifestação mais frequente. O diagnóstico é feito pelos exames de imagem. Os autores apresentam um caso de uma mulher de 79 anos, que se apresentou com cefaleias e sonolência com um dia de evolução. Ao exame objetivo estava sonolenta e hemiparética à esquerda. A tomografia computadorizada crânio-encefálica revelou trombose aguda do sistema venoso profundo. Foi medicada com enoxaparina subcutânea, com introdução posterior de varfarina. Procedeu-se à extensa pesquisa das possíveis causas de trombose que se revelaram todas negativas, pelo que se considerou tratar-se de TVC idiopática.

Palavras-chave: Trombose Intracraniana; Trombose Venosa

Introdução

A trombose venosa cerebral (TVC) resulta da formação de um trombo na circulação venosa cerebral que impede a absorção de líquido cefalorraquidiano (LCR), causando assim aumento da pressão intracraniana e conseqüentemente disfunção cerebral. Os autores relatam o caso de uma doente que se apresentou com cefaleias, alteração do estado de consciência e déficit neurológico focal, cujo diagnóstico e terapêutica atempados permitiram um bom desfecho.

Caso Clínico

Mulher, 79 anos, caucasiana, com antecedentes de hipertensão arterial, doença de Parkinson, obstipação crónica e patologia osteoarticular degenerativa. Era medicada habitualmente com associação de losartan 50 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg id, diltiazem 200 mg id, lansoprazol 30 mg id, associação de levodopa 25 mg com carbidopa 250 mg 3 id, seligilina 10 mg id, paroxetina 20 mg id. Apresentou-se no serviço de urgência (SU) com quadro com um dia de evolução, caracterizado por cefaleias holocranianas, tipo moínha, de intensidade moderada e crescente, sem fatores agravantes ou atenuantes, associada a sensação de falta de força muscular generalizada e sonolência superior ao habitual. À entrada no SU estava apirética,

Abstract

Cerebral venous thrombosis (CVT), albeit a serious medical condition, is a rare cause of cerebral ischemia, with a great potential for morbi-mortality. It's associated with infection, hormonal causes, hypercoagulable states, dehydration, oral contraceptives, malignancies and others. Clinically, CVT has a wide spectrum of clinical presentations. Headache is the most common manifestation. Diagnosis is made by imaging studies. The authors present a case of a 79-year old woman suffering from headache and decreased level of consciousness for one day. Physical examination revealed a sleepy patient with a left hemiparesis. Head computed tomography revealed acute thrombosis of the deep venous system. The patient was treated with subcutaneous enoxaparin, with later introduction of warfarin. Extensive search of the possible causes of thrombosis was negative, considered therefore as idiopathic CVT.

Keywords: Intracranial Thrombosis; Venous Thrombosis

discretamente hipertensa (tensão arterial 144/78 mmHg), com frequências cardíaca e respiratória normais. Neurologicamente apresentava-se sonolenta, despertável ao estímulo verbal, com débito verbal fluente, cumpria ordens, nomeava e repetia corretamente, estava orientada na pessoa, espaço e tempo. Os olhos estavam na linha média, com pupilas de tamanho médio, isocóricas, com reflexo fotomotor direto e consensual presente, simétrico e normal bilateralmente, sem limitações nos movimentos oculocefálicos, sem nistagmo. Não foi efetuada fundoscopia. Sem défices dos campos visuais (testado por confrontação) nem de acuidade visual acima do habitual da doente (doente usa de óculos para correção de miopia). Apresentava parésia facial central direita, que segundo a doente e a filha já eram antigas. A elevação do palato e a protusão da língua eram simétricas, a elevação dos ombros, flexão do pescoço e rotação da cabeça normais. Apurou-se emiparésia esquerda grau três (sem face incluída). sem dismetria na prova dedo nariz (não colaborou para avaliar coordenação na prova calcanhar joelho), sem alterações na sensibilidade algica, tátil ou térmica (sensibilidade vibratória não foi testada). Os reflexos osteotendinosos estavam presentes mas diminuídos a nível do bicipite, tricípite, cubital, rotuliano e anquiliano no hemicorpo esquerdo; o reflexo cutâneo-plantar respondia em flexão à direita e em extensão à esquerda. A prova de Romberg e marcha não foram testadas pelo facto de a

doente estar sonolenta, com défice motor esquerdo e apresentar dificuldades no ortostatismo. A auscultação pulmonar revelou murmúrio vesicular mantido e simétrico bilateralmente com crepitações bibasais, sem outros ruídos adventícios; apresentava pequena hérnia umbilical redutível, sem sinais inflamatórios e não dolorosa e edemas pré-tibiais bilaterais, restante exame objetivo sem alterações.

Os testes laboratoriais do sangue, a radiografia de tórax e o eletrocardiograma não tinham alterações. A tomografia computadorizada crânioencefálica (TC-CE) revelou hiperdensidade do seio reto, Veia de Galeno e veias cerebrais internas, principalmente à direita, compatível com trombose aguda do sistema venoso profundo (Fig. 1). A ressonância magnética crânioencefálica (RM-CE) (realizada ao 4º dia de internamento por indisponibilidade do Serviço de Imagiologia) confirmou trombose e revelou sinais de edema citotóxico (Fig.s 2, 3 e 4).

Iniciou enoxaparina subcutânea na posologia de 1 mg/Kg 12/12 horas, soro fisiológico e elevação da cabeceira da cama (30-40º), logo após o diagnóstico efetuado por TC-CE. Durante o internamento foi introduzida varfarina 5 mg id e, após atingir INR alvo, suspendeu-se enoxaparina.

A pesquisa das possíveis causas de trombose, nomeadamente doseamentos de velocidade de sedimentação, antitrombina III, proteína C e S, autoimunidade (anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anticitoplasma dos neutrófilos (ANCA), anticorpos anticardiolipina, antifosfolípido, β 2 glicoproteína I e anticoagulante lúpico), pesquisa das mutações no fator V de Leiden, gene da protrombina G20210 e metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR), as serologias infecciosas (sífilis, hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana 1 e 2), foi negativa. Doseamento de homocisteína sérica 13,7 μ Mol/L (valor normal: 3,7 - 13,9). Realizou TC abdomino-pélvica (TC-AP) que foi normal. Foi observada por ginecologia, a avaliação ginecológica e mamária foi normal para a faixa etária, realizou ecografia ginecológica que foi normal. Enquanto se aguardava a realização de endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia e mamografia, a doente decidiu não se sub-

meter a mais exames auxiliares de diagnóstico. Após o estudo efetuado ter-se revelado negativo, consideramos tratar-se de TVC idiopática.

A doente fez reabilitação, tendo-se assistido a melhoria progressiva das capacidades cognitivas e motoras durante o internamento, e à data da alta apresentava recuperação total das capacidades prévias.

Cumpriu 12 meses de varfarina, seguida de antiagregação plaquetária.

A doente mantém seguimento em consultas de medicina interna, está assintomática, e não foi detetada causa para a TVC durante os primeiros 3 anos de seguimento.

Discussão

A TVC é uma causa rara de isquémia cerebral. Embora a real incidência seja difícil de determinar, estima-se que ronde os 4 casos por milhão de habitantes.¹ Com as novas técnicas de imagem, é possível fazer o diagnóstico mesmo em lesões mais pequenas que provoquem sintomas mais ténues, o que no futuro levará a um aumento do número de casos diagnosticados de TVC. Uma série nacional que teve por base doentes internados em serviços de neurologia em Portugal identificou 95 novos casos, o que corresponde a uma incidência anual de 0,22/100.000 habitantes.² A isquémia venosa surge na relação de 1:62,5 relativamente à isquémia arterial.² Nos adultos a idade média são 39 anos.² É mais frequente nas mulheres (relação 2,9:1).¹

A fisiopatologia da lesão baseia-se no facto da obstrução das estruturas venosas conduzir a um aumento na pressão venosa, com aumento do volume de sangue cerebral, o que por sua vez condiciona a diminuição da pressão de perfusão capilar (3, 4). Estas alterações provocam edema vasogénico (fuga de plasma para o espaço intersticial, causado por disfunção da barreira hemato-encefálica, devido ao aumento da pressão venosa, alterações do parênquima e edema da veia, que pode provocar rotura venosa e capilar) e edema citotóxico (entrada de água nas células devido a falha no metabolismo energético provocado por diminuição do fluxo cerebral).³⁻⁵ A dilatação das veias cerebrais e recrutamento das veias colaterais tem um papel importante nas

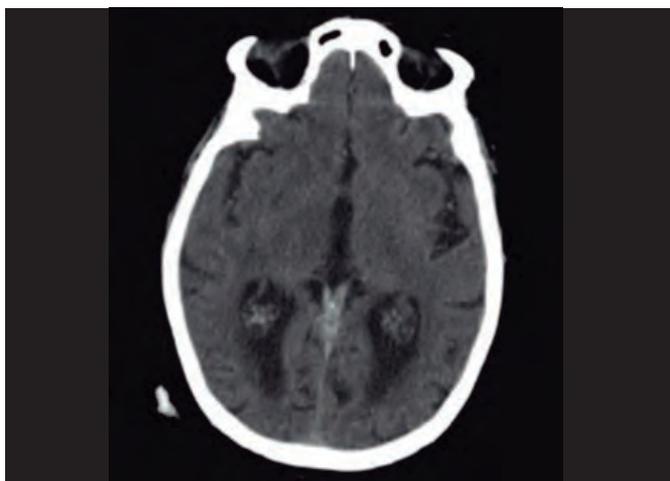


Figura 1

TC-CE sem contraste, corte axial: hiperdensidade das veias cerebrais internas e da veia de Galeno à direita, sugerindo trombose aguda do sistema venoso profundo. Hipodensidade difusa dos gânglios da base à direita por isquémia

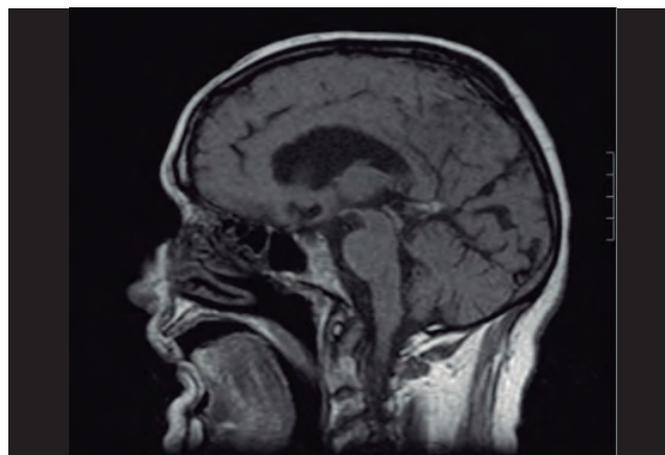


Figura 2

RM-CE em ponderação T1, corte sagital: hipersinal espontâneo da veia de Galeno, confirmando trombose

fases iniciais da TVC e pode inicialmente compensar as alterações de pressão. Na RM-CE efetuada pela nossa doente era já evidente o edema citotóxico causado pelas consequências da trombose venosa.

A TVC está associada a causas infecciosas: sinusite com extensão cerebral (frequentemente na de localização frontal), empiema subdural e meningite bacteriana (*Staphylococcus aureus* é o agente mais frequentemente encontrado), traumáticas, hormonais (gravidez e puerpério), estados de hipercoagulabilidade (deficiência de antitrombina III, proteína C e S, mutação do fator V de Leiden ou do gene G21210 da protrombina, síndrome antifosfolípido), doenças hematológicas (hemoglobinúria paroxística noturna, púrpura trombocitopénica trombótica, policitemia, anemia falciforme), doenças vasculares do colagénio (lupus eritematoso sistémico, granulomatose de Wegener e doença de Behçet), desidratação, síndrome nefrótico, cirrose hepática, altitudes elevadas, hipoperfusão cerebral, fármacos [anticoncetivos orais (ACO), corticóides, ácido aminocaprício, tamoxifeno, entre outros], neoplasias, doença inflamatória intestinal (colite ulcerosa e doença de Crohn).^{1,3,6-8} A hiper-homocisteinémia é um fator de risco relevante e independente, presente em 27-43% dos doentes e em 8-10% da população.¹ Pode existir mais do que uma causa para a TVC no mesmo doente (é frequente a associação entre toma de ACO e mutação do gene da protrombina).^{1,2} É importante que a colheita de sangue, para estudo das causas protrombóticas, seja efetuada antes de se iniciar anticoagulação.

Treze a 20% dos casos não têm fator de risco identificado.^{1,3,9} Na faixa etária acima dos 65 anos a percentagem que permanece sem causa ascende aos 37%. A nossa doente tinha uma idade muito superior à média habitual (79 vs 39 anos) e não foi possível identificar o fator de risco, o que vai ao encontro do que encontra descrito na literatura sobre este escalão etário. Nos doentes mais idosos é importante mantê-los em seguimento com vigilância dos fatores de risco e pesquisa da causa, uma vez que, por vezes estas manifestam-se mais tarde.¹ Nos doentes com mais de 65 anos as causas “escondidas” mais comuns são as trombofilias, as neoplasias e os distúrbios hematológicos (policitemia). Nesta paciente após extenso estudo das possíveis causas não se

determinou fator etiológico. É possível que a causa pudesse ser natureza neoplásica, uma vez que não se conseguiu fazer EDA nem colonoscopia. No entanto, o facto de a doente não apresentar sintomas, da TC-AP não ter revelado alterações e de ao fim de 3 anos a doente ainda estar assintomática, torna essa hipótese pouco provável. Nas mulheres jovens, o fator de risco mais frequentemente implicado é a toma de ACO.

A TVC tem um grande espectro de manifestações clínicas, dependendo da localização, extensão da trombose, existência ou não de lesão parenquimatosa e da idade do doente. A TVC apresenta-se sob a forma de 3 grandes grupos: 1) Síndrome hipertensão intracraniana (cefaleias, vómitos, papiledema), mais frequente na trombose do Seio Lateral; 2) síndrome focal (défices motores, por vezes bilaterais ou sensoriais ou visuais), associado a trombose do Seio Cavernoso; 3) síndrome encefalopática (convulsões: focais ou generalizadas; sinais multifocais ou alterações do estado de consciência - *delirium*, apatia, estupor ou coma), associado a trombose do sistema profundo.^{1,3,5,6,8-10} As cefaleias são o sintoma mais frequente (89% dos casos), sendo geralmente o primeiro e podendo ser único.^{1,5,9} A doente apresentada apresentava cefaleias, sem outros sinais de hipertensão intracraniana (apesar de não se conseguir excluir a presença de papiledema por não ter sido efetuada fundoscopia), o que poderá ser devido já ao efeito da trombose venosa, nomeadamente da presença de edema cerebral e não à localização da trombose. Por outro lado, apresentava síndrome focal com hemiparésia esquerda que parece ser consequência da hipoperfusão cerebral secundária, principalmente a nível dos gânglios da base (Fig. 1) e sinais de encefalopatia com alteração do estado de consciência (sonolência), relacionadas com a localização da lesão a nível do sistema venoso profundo. Os exames de imagem confirmam o diagnóstico, demonstrando que o sistema venoso superficial é mais frequentemente afetado do que o profundo.^{1,2,4} A RM-CE em combinação com angio-RM é a técnica de exame mais sensível para demonstrar o trombo e oclusão do seio dural e da veia.^{4,5,9} Na RM-CE as características do trombo variam consoante o tempo decorrido entre a formação do trombo e a colheita da imagem. Nos primeiros 5 dias é isodenso em ponderação T1 e hipodenso em ponderação T2, a partir do

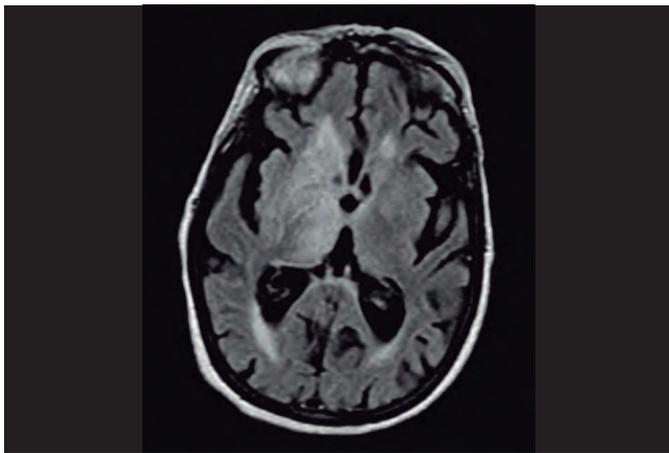


Figura 3
RM-CE em ponderação FLAIR, corte axial: hipersinal dos gânglios da base, de predomínio direito, por edema / isquémia

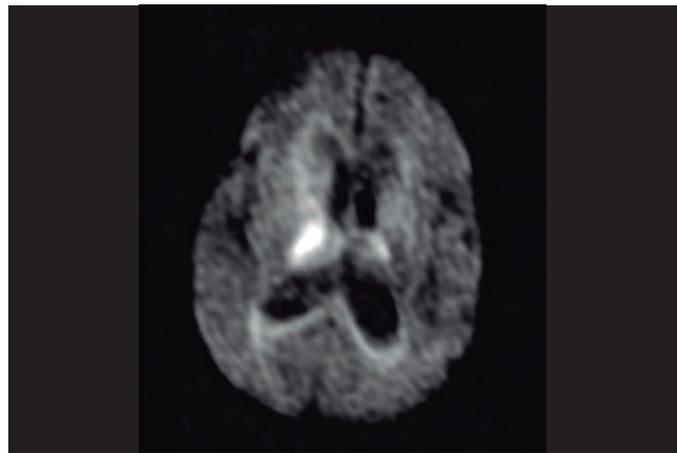


Figura 4
hiperRM-CE em ponderação DWI, corte axial: algumas áreas com padrão restritivo em difusão (hipersinal), refletindo edema citotóxico

5º dia é hiperdenso em ponderação T1 e T2.^{3,4,9} Na nossa doente a RM-CE em ponderação T1 revelava hiperdensidade da Veia de Galeno, o que vai ao encontro com a evolução clínica (recorde-se que quando a doente recorreu ao SU já tinha queixas há 1 dia e só realizou a RM-CE ao fim do 4º dia de internamento). As lesões cerebrais parenquimatosas (edema, enfarte venoso) aparecem hipo ou isodensas em ponderação T1 e hiperdensas em ponderação T2; as lesões hemorrágicas surgem hiperdensas em ponderação T1 e T2. A TC-CE é normal em mais de 30% das TVC, mas permanece importante para excluir outras situações agudas (empie-ma, hemorragia ou neoplasia).⁹ Por vezes é possível observar na TC-CE sem contraste hiperdensidade triangular ou redonda na parte posterior do seio sagital superior causada por trombo venoso e/ou sinal delta vazio (triângulo vazio ou sinal delta negativo) na TC-CE com contraste.⁹ No entanto, pode demorar 48-72 horas a surgirem alterações. Neste caso, o quadro tinha cerca de 24 horas de evolução quando a doente realizou TC-CE e foi já possível visualizar hiperdensidade no Seio Reto, Veia de Galeno e veias cerebrais internas, o que tornou o diagnóstico mais fácil e rápido. O tratamento deve ser instituído logo que o diagnóstico esteja confirmado, sendo o uso de anticoagulantes na fase aguda e subaguda a opção essencial.^{1,2,6} Os anticoagulantes são seguros em pacientes com TVC, mesmo os que tenham hemorragia intracraniana.^{1,2,11} Os objetivos são a recanalização da veia, evitar a propagação do trombo e controlar os estados protrombóticos de modo a contrariar a ocorrência de novos eventos, revertendo a causa quando conhecida.¹ Devem controlar-se as convulsões e a hipertensão intracraniana. A probabilidade de recanalização varia com a localização, sendo maior nas veias cerebrais profundas e seios cavernosos, e menores no Seio Lateral. Apesar de não se ter efetuado RM-CE de controlo, a evolução clínica da nossa doente permite aceitar a presença de recanalização completa do vaso.

A *American Heart/Stroke Association* (2010) sugere anticoagulação com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular e anticoagulação oral, durante pelo menos três meses seguida de terapêutica antiagregante plaquetária. A anticoagulação oral crónica está reservada para pacientes com condição protrombótica.¹¹ Por não se ter encontrado uma causa para a TVC na doente estudada, foi decidido manter anticoagulação durante 1 ano, após o qual se iniciou antiagregação plaquetária, uma vez que não se detectou uma condição protrombótica.

A elevação da cabeceira da cama (30-40º), o manitol, a dexametasona, a acetazolamida, a furosemida ou a hemicraniotomia poderão ser usados para controlo da pressão intracraniana, devendo a decisão ser tomada caso a caso.¹¹ Uma vez que, a nossa doente apresentava cefaleias moderadas e sonolência, optámos por proceder apenas à elevação da cabeceira e vigilância clínica ponderando o emprego doutras medidas. Tal não foi necessário atendendo à evolução clínica muito favorável.

Está recomendada profilaxia com anti-convulsivantes em doentes com alto risco, sendo preferido o uso de valproato de sódio, atendendo à frequência das interações entre a fenitoína e os anticoagulantes orais.¹¹ Nas crises pode ser administrado lorazepam ou diazepam.¹¹ A nossa doente não era uma doente de alto risco (os territórios afetados não faziam esperar crises convulsivas, pois o lobo temporal e frontal estavam poupados) pelo que se optou não administrar antiepilépticos profiláticos.

A recorrência parece ser baixa. Estudos revelam taxas de recor-

rência de 2,2% e 4,3% de outros eventos trombóticos.² Ao fim de 3 anos de seguimento não detetamos na paciente novos episódios.

Conclusão

O diagnóstico precoce permitiu a instituição em tempo útil da terapêutica com enoxaparina e contribuiu para um bom desfecho. Após extenso estudo das causas possíveis de TVC, que foi negativo admitiu-se TVC idiopática. Salientamos a importância de manter os doentes em vigilância, para deteção precoce de eventuais causas que surjam a *posteriori*. ■

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

Correspondência: Cristina Andrade, Serviço de Medicina Interna 2, Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Recebido: 12/11/2012

Aceite: 09/01/2014

Bibliografia

- Christo PP, Carvalho GM, Neto AP. Cerebral venous sinus thrombosis: study of fifteen cases and literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56:288-92.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F and ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35: 664-70.
- Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (Sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21: 511-27.
- Takekawa H, Tanaka H, Ogawa T, Nijima Y, Sada T, Daimon Y, et al. Usefulness of echo-planar T2 susceptibility-weighted imaging for reliable diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Intern Med* 2008; 47: 2101-2.
- Camargo ECS, Bacheschi LA. Trombose venosa cerebral: Como identificá-La? *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47: 269-95.
- Milano JB, Arruda WO, Nikosky JG, Meneses MS, Ramina R. Trombose de seio venoso cerebral e trombose sistêmica associadas à mutação do gene 20210 da protrombina. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 1042-44.
- Röther J, Weiller C. A case of unilateral deep cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 1999; 246: 1096-97.
- Kamouchi M, Wakugawa Y, Okada Y, Kishikawa K, Matsuo R, Toyoda K, et al. Venous infarction secondary to septic cavernous sinus thrombosis. *Intern Med*. 2005; 45: 25-27.
- Kanazawa K, Takubo H, Nakamura Y, Ida M. Cerebral venous thrombosis with elevated factor VIII. *Intern Med*, 2010; 49: 1461-62.
- Cunha LP, Gonçalves ACP, Moura FC, Monteiro MLR. Perda visual bilateral grave como sinal de apresentação de trombose de seio venoso cerebral: Relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005; 68: 533-7.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-76.