

Alina-Costina LUCA
“Grigore T.Popa” University of Medicine and Pharmacy
Mariana PĂGUȚE
“St. Mary” Emergency Hospital for Children
Constantin IORDACHE
“Grigore T.Popa” University of Medicine and Pharmacy

MANAGEMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS AT PAEDIATRIC POPULATION

Literature
reviews

Keywords

Deep Vein Thrombosis
Anticoagulant Therapy
Thrombolytic Therapy
Children

JEL Classification

I10, I13, I19

Abstract

Deep vein thrombosis (DVT) was considered a rare condition in the pediatric population, more recent data show a significant increase in incidence. DVT occurs due to an imbalance of hemeostasis. There are incriminated multiple risk factors, of which the most common is the central venous catheter. Imaging evaluation plays a crucial role in early diagnosis of the disease. Anticoagulant therapy is the first line of treatment, adapted existing protocols for adults. This article addresses the assessment and treatment of pediatric patients with deep vein thrombosis.

Introducere

Tromboza venoasă profundă (TVP) apare la nivelul venei cave superioare sau inferioare, venelor profunde ale extremităților, venei splenice, cât și la nivelul sinusului venos central. A fost considerată mult timp o afecțiune extrem de rară în populația pediatrică, însă pare să se înregistreze din ce în ce mai multe cazuri în rândul acestora. Potrivit datelor din Registrul Canadian, incidența trombozei venoase profunde este de 5,3/10.000 (0.05%) internări sau 0.07/10000 de copii cu vârstă între o lună și 18 ani. Majoritatea dintre acestea au o cauză asociată (Aabideen *et al.*, 2013). Un studiu retrospectiv (2001-2007), indică o creștere cu 70% a acestor cazuri (până la 58 de cazuri din 10000 de internări) (Prentiss, 2012; Singh, 2016). Date mai recente ale unui studiu realizat de Departamentul de Neurochirurgie din Beijing pe o perioadă de 4 ani (2010-2014) a arătat o incidență de 36,3/10000 (Wang *et al.*, 2015).

Fiziopatologie

Tromboza venoasă profundă apare ca urmare a unui dezechilibru al hemostazei, prin formare de trombi. Hemostaza reprezintă sistemul ce permite menținerea integrității sistemului vascular prin prevenirea scurgerilor, este păstrată în echilibru prin interacțiunea factorilor pro-coagulanți cu factori anticoagulanți și fibrinolitici. Mecanismele prin care se produce acest fapt sunt reprezentați de staza venoasă, lezarea endoteliului și starea de hipercoagulabilitate (Rădulescu, 2015).

Factori predispozanți

Cel mai incriminat factor de risc ce favorizează TVP este reprezentat de cateterul venos central (Nair *et al.*, 2015; Piovesan *et al.*, 2014). Prevalența cazurilor de TVP la copii care au necesitat plasarea unui cateter venos central, variază între 2%-34% (McCrary *et al.*, 2011). Alți factori de risc descriși în literatură sunt reprezentați de istoric de TVP, sepsis sau infecție acută, malignitate, tulburări preexistente de coagulare, traumatism sau intervenție chirurgicală recentă, boli cardiace congenitale, lupus sistemic, obezitate și imobilitate (Prentiss, 2012; Nair *et al.*, 2015). Prevalența TVP la copii și adolescenți cu cancer este 7,9%. Tromboza sistemului nervos central este frecventă în cazul copiilor cu leucemie limfoblastică (aprox. 50%) (McCrary *et al.*, 2011). Pacienții cu boli cardiace congenitale cu risc înalt de TVP sunt cei ce prezintă ventricul unic (cu un risc de 4% de deces), aritmii, boală Kawasaki ce asociază anevrism coronarian, cardiomiopatie/miocardită (Giglia *et al.*, 2013). Noi-născuți care au necesitat o anastomoză

cavopulmonară prezintă risc de tromboză de aprox. 12-22% în primul an de viață (McCrary *et al.*, 2011). Septicemia neonatală și asfixia perinatală sunt, de asemenea, factori predispozanți de TVP pentru noi-născuți (Nair *et al.*, 2015).

Diagnostic

Dacă ne aflăm în fața unui pacient ce prezintă edeme și/sau durere ale extremităților inferioare sau există suspiciune de embolie pulmonară, iar pacientul este instabil hemodinamic sau are contraindicații de efectuare a CT-ului toracic (Del Rios *et al.*, 2009), se impune evaluarea prin ultrasonografie (US) Doppler, ce permite identificarea trombului (McCrary *et al.*, 2011). Această tehnică imagistică este permisivă, non-invazivă, lipsită de radiații ionizante și poate fi efectuată la patul pacientului (Katz *et al.*, 2014; Chan *et al.*, 2012). Eco-Doppler-ul este cea mai folosită metodă de evaluare a trombozei la copii, permite vizualizarea trombului sub forma unui defect de umplere ecogenic precum și lipsa de compresibilitate a venei (McCrary *et al.*, 2011; Gornik *et al.*, 2014). În cazul unei tromboze venoase acute, US vizualizează o venă dilatată cu un diametru mai mare decât cel al arterei adiacente (Gornik *et al.*, 2014). Pentru cazurile cu suspiciune clinică înaltă de tromboembolism pulmonar, la care evaluare ultrasonografică inițială nu relevă elemente sugestive, se indică repetarea acesteia după o săptămână pentru a evalua o eventuală progresie a trombului (Chalmers *et al.*, 2011). US are dezavantajul că nu poate fi utilizată în cazul extremităților superioare, în acest caz fiind necesară asocierea venografiei cu ultrasonografia (Chan *et al.*, 2012).

Computer tomografia (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt necesare pentru evaluarea unei tromboze la nivel subclavicular sau la nivelul venei cave superioare (Chan *et al.*, 2012).

Pentru vizualizarea fluxului sangvin venos de la nivelul sinusurilor venoase cerebrale, precum și venele profunde ale toracelui și abdomenului se utilizează angio-CT și venografia prin RMN (Rădulescu, 2015).

Ecocardiografia permite vizualizarea atriului drept, porțiunii proximale a venei cave superioare și vena cavă inferioară (Rădulescu, 2015). În cazul unui tromboembolism pulmonar, la examinarea ecocardiografică se observă disfuncția sau dilatația ventriculului drept (Nair *et al.*, 2015).

Deși testele de laborator nu aduc informații asupra unui diagnostic cert de tromboză, acestea sunt indicate pentru excluderea sau asocierea unei alte

patologii (infecție, cancer sau coagulare intravasculară diseminată), de asemenea, această evaluare se impune obligatoriu înaintea începerii unei terapii anticoagulante. Investigațiile de laborator trebuie să includă efectuarea unei hemoleucograme complete, evaluarea funcției renale și a factorilor de coagulare, precum timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activat și D-dimeri (McCrary *et al.*, 2011; Chalmers *et al.*, 2011).

Testele pentru trombofilie sunt necesare în cazul pacienților cu tromboză recurentă (McCrary *et al.*, 2011; Chan *et al.*, 2012; Chalmers *et al.*, 2011).

Managementul terapeutic

O dată ce diagnosticul de TVP este sigur, terapia antitrombotică trebuie administrată imediat, cu excepția cazului în care cateterul venos central reprezintă cauza acestei afecțiuni, în astfel de situații, îndepărtarea acestuia reprezintă prima linie de tratament. Pentru restul cazurilor, precum tromboză persistentă, recurentă sau idiopatică se inițiază terapia cu heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică, inhibitori direcți ai trombinei și activatori ai plasminogenului (McCrary *et al.*, 2011).

Terapia anticoagulantă previne progresia trombului, în același timp reducând treptat dimensiunea acestuia, reduce riscul de apariție a emboliei și a recurențelor (McCrary *et al.*, 2011; Greene *et al.*, 2012).

Heparina nefracționată determină activarea antitrombinei III cu inactivarea trombinei și a factorilor Xa, IXa, XIa (Rădulescu, 2015; McCrary *et al.*, 2011). Are un timp de înjumătățire de 30-60 de minute pentru administrarea intravenoasă (Rădulescu, 2015). Heparina nefracționată necesită abord venos și monitorizarea timpului de tromboplastină parțial activat. Legătura dintre heparină și timpul de tromboplastină parțial activat se măsoară prin titrarea anti-Xa (Chan *et al.*, 2012). Doza de atac este de 75-100UI/kg în bolus (Nair *et al.*, 2015), urmată de 28 UI/kg pentru nou-născuți și 18-20 UI/kg pentru copii peste 1 an. Doza se ajustează treptat în funcție de nivelul dorit de anticoagulare (Rădulescu, 2015). Astfel, se recomandă atingerea unui interval țintă al anti-Xa de 0,35-0,7 UI/ml (Monagle *et al.*, 2012). Sugarii prezintă un nivel plasmatic mai mic al antitrombinei III, din acest motiv necesită administrarea unei doze mai mare de heparină nefracționată (Rădulescu, 2015; McCrary *et al.*, 2011). Efectele adverse ale heparinei nefracționate sunt reprezentate de hemoragii, trombocitopenia indusă de heparină (TIH), iar utilizarea acesteia pe termen lung a fost asociată cu osteoporoză (McCrary *et al.*, 2011). În cazul apariției hemoragie, se administrează protamină în doză de 0,25-1mg la 100 UI de heparină primită,

administrarea acesteia depinde de timpul scurs de la ultima administrare a heparinei (McCrary *et al.*, 2011). TIH a fost descrisă la aprox. 2% dintre adulți și <1% la copii care au necesitat administrarea heparinei, această afecțiune este descrisă prin apariția trombocitopeniei la 5-8 zile după expunerea la heparină și excluderea altor cauze de trombocitopenie. Pentru diagnostic este nevoie de dozarea anticorpilor TIH, prin testul eliberării de serotonină și teste care detectează complexul F4P-heparină. În cazul apariției TIH, se oprește administrarea heparinei (Giglia *et al.*, 2013).

Heparina cu greutate moleculară mică are un efect inhibitor mai puternic asupra factorului Xa, prezintă avantajul că nu necesită abord venos, fiind posibilă administrarea subcutanată, timpul de înjumătățire este mai lung, iar riscul de TIH este semnificativ redus (McCrary *et al.*, 2011). Cel mai utilizat agent terapeutic în cazul copiilor este reprezentat de Enoxaparin, în doză de 1,5mg/kg la 12 ore pentru vârsta <2 luni și 1mg/kg la copii peste această vârstă, se administrează cu precauție la pacienți cu insuficiență renală (Rădulescu, 2015). În cazul administrării heparinelor cu greutate moleculară mică, se urmărește un nivel al anti-Xa de 0,5-1,0 UI/ml (Monagle *et al.*, 2012).

Durata tratamentului anticoagulant pentru copii cu TVP idiopatică este de 6 luni, în schimb TVP secundară necesită o administrare pe o perioadă mai scurtă de timp, în principiu 3 luni. În cazul copiilor cu TVP idiopatică recurentă sau care asociază sindromul antifosfolipidic, administrarea de anticoagulante se face pe tot parcursul vieții (Chalmers *et al.*, 2011).

În ceea ce privește terapia trombolitică, datele din literatură limitează utilizarea acesteia numai în cazurile în care viața pacientului este pusă în pericol (de ex. în cazul unei tromboze extinse, a unui embolism pulmonar masiv sau în cazul unui pacient instabil hemodinamic) (Rădulescu, 2015; Chan *et al.*, 2012; Greene *et al.*, 2012), cu toate că reduce riscul de sindrom posttrombotic și recurență a TVP (Chalmers *et al.*, 2011; Greene *et al.*, 2012).. Cel mai utilizat agent trombolitic în rândul copiilor, este reprezentat de activatorul tisular al plasminogenului (t-PA), în doză de 0,1-0,6mg/kg la 6 ore (Rădulescu, 2015; Chalmers *et al.*, 2011). Riscul major al terapiei trombolitice îl reprezintă hemoragia (Chalmers *et al.*, 2011; Greene *et al.*, 2012). Un studiu de cohortă ce a folosit doze mici de t-PA (0,015-0,06mg/kg/h administrat timp de 12-96 de ore), a înregistrat un risc redus de hemoragie (Chalmers *et al.*, 2011). Contraindicațiile trombolizei sunt reprezentate de: prematuritate (<32 de săptămâni), intervenție chirurgicală recentă, hipoxemie severă recentă, sepsis, convulsii în ultimile 2 zile, trombocitopenie

și hipofibrinogenemie (Rădulescu, 2015; Greene *et al.*, 2012).

Concluzii

Tromboza venoasă profundă înregistrează o incidență crescută în rândul copiilor, astfel că un protocol de diagnostic și tratament bine stabilit va reduce mortalitatea și morbiditatea datorată acestei afecțiuni. O serie de evaluări paraclinice, printre care efectuarea unei ecografii Doppler, servește ca diagnosticarea trombozei să fie mult mai accesibilă. Scopul terapiei TVP este de a reduce extensia trombului, prevenirea unui embolism pulmonar și a trombozelor recurente.

Bibliografie

- [1] Aabideen K., Ogendele M., & Ahmad I. (2013). Deep vein thrombosis in children. *Pediatr Rep*, 5(2), 48-49.
- [2] Prentiss A.S. (2012). Early recognition of pediatric venous thromboembolism: a risk-assessment tool. *AJCC*, 21(3): 178-184.
- [3] Singh R.R., Gupte K.P., & Wilson J.P. (2016). Adherence to anticoagulant therapy in children hospitalized with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 22(3), 260-264.
- [4] Wang Y., Liu W., & Jia G. (2015). The causes of lower-extremity deep venous thrombosis in the children with cranial diseases. *Int J Clin Exp Med*, 8(11), 22016-22021.
- [5] Rădulescu V. (2015). Management of venous thrombosis in the pediatric patient. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 6, 111-119.
- [6] Nair A.S., & Kamtikar S. (2015). A brief review of deep vein thrombosis in pediatric patients. *Indian journal of vascular and endovascular surgery*, 2, 101-103.

- [7] Piovesan D., Attard C., & Monagle P. (2014). Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*, 111, 1015-1021.
- [8] McCrory M.C., Brady K.M., & Takemoto C. (2011). Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*, 12(1), 80-89.
- [9] Giglia T.M., Massicotte M.P., & Tweddel J.S. (2013). Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease. *Circulation*, 128, 2622-2703.
- [10] Del Rios M., Lewiss R.E., & Saul T. (2009). Emergency ultrasound for deep vein thrombosis. *ACEP News*.
- [11] Katz D.S., Fruauff K., & Kranz A.O. (2014). Imaging of deep venous thrombosis: a multimodality overview. *Applied radiology*, 6-15.
- [12] Chan A.K.C., & Monagle P. (2012). Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology*, 2012(1), 439-443.
- [13] Gornik H.L., & Sharma A.M.. (2014). Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*, 129, 917-921.
- [14] Chalmers E., Ganesen V., & Williams M. (2011). Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *British Journal of Hematology*, 154, 196-207.
- [15] Greene L.A., & Goldenberg N.A. (2012). Deep vein thrombosis: thrombolysis in the pediatric population. *Semin Intervent Radiol*, 29(1), 36-43.
- [16] Monagle P., Chan A.K., & Goldenberg N.A. (2012). Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), 737-801.