

Monika Pawlak-Bratkowska¹, Anna Kałużńska¹,
Danuta Kaniewska³, Wojciech Krajewski²,
Jarosław Wilkowski², Marcin Tkaczyk¹

Received: 12.09.2011

Accepted: 28.09.2011

Published: 31.10.2011

Zakrzepica zatok żylnych mózgowia w przebiegu zespołu nerczycowego – opis przypadku

Cerebral sinus thrombosis in the course of nephrotic syndrome – a case report

¹ Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii ICZMP. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

² Zakład Intensywnej Opieki Medycznej ICZMP. Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Krajewski

³ Zakład Diagnostyki Obrazowej ICZMP. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Biegański

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

[monika.bratkowska@gmail.com, mtkaczyk@uni.lodz.pl]

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie rzadko występującego u dzieci powikłania zespołu nerczycowego pod postacią zakrzepicy zatok żylnych mózgowia. Dziesięcioletni chłopiec od 2. roku życia chorujący na steroidozależny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych został przyjęty do szpitala z powodu pogorszenia stanu ogólnego, silnych bólów głowy, wymiotów, zaburzeń mowy i świadomości. Zaostrzenie zespołu nerczycowego wystąpiło mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją ze znacznym białkomoczem. Pacjenta leczono ambulatoryjnie wysoką dawką glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 40-60 mg/d). Z powodu wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego dziecka (afazja, stereotypie ruchowe bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN) wykonano tomografię komputerową głowy, potwierdzając jedynie zmiany obrzękowe w okolicy jąder podkorowych. Na podstawie badania rezonansu magnetycznego stwierdzono zakrzepicę w lewej zatoce esowatej, poprzecznej i prostej. Wdrożono leczenie heparyną, które później kontynuowano heparyną drobnocząsteczkową i doustnymi antykoagulantami pod kontrolą INR. Pacjent wymagał intubacji przez 7 dni. Pełną remisję zespołu nerczycowego osiągnięto w 16. dniu od przyjęcia do szpitala. Opisany powikłany epizod zaostrzenia zespołu nerczycowego nie pozostawił ubytków neurologicznych w obserwacji 24-miesięcznej. Zespół nerczycowy jest uznawany za stan podwyższonego ryzyka zatorów i zakrzepów. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w obrębie naczyń żylnych mózgowia występują rzadko, lecz wymagają szczególnej czujności diagnostycznej ze względu na poważny przebieg. Wczesna diagnoza i intensywna terapia antykoagulantami pozwalają zakończyć leczenie bez trwałych ubytków neurologicznych.

Słowa kluczowe: zespół nerczycowy, zakrzepica zatok żylnych mózgowia, powikłania, leczenie antykoagulacyjne, leczenie immunosupresyjne

Summary

The aim of the case report is presentation of a rare complication of nephrotic syndrome in form of cerebral sinovenous thrombosis. Ten years old boy, who had been suffering from nephrotic syndrome (biopsy showed minimal changes disease) since he was two, was admitted to the hospital in heavy clinical status with headache, vomiting, disorder of speech and consciousness. Relapse of the nephrotic syndrome began about 2 weeks earlier with heavy proteinuria. Then he was treated by high-dose of steroids (prednisone 40-60 mg/d). Because of changes in the clinical status (aphasia, stereotypic movements without sinus of local brain lesions) the computer tomography was performed. It confirmed only cerebral oedema (near subcortical nuclei). MRI revealed a thrombosis in the left sigmoid, transverse and rectus sinus. Heparin therapy was started and was continued by low molecular weight heparin and oral anticoagulants. Patient required also an intubation for 7 days. Complete renal response was achieved 16 days after admission. Described complicated relapse of nephrotic syndrome didn't cause any neurological defect in 24-month observation period. Nephrotic syndrome is associated with increased risk of thromboembolic complications. Cerebral sinovenous thrombosis is rare but

required increase diagnostic vigilance, because the course is very serious. Early diagnose and intensive therapy enable recovery without any permanent neurological disorders.

Key words: nephrotic syndrome, cerebral sinus thrombosis, complications, anticoagulative treatment, immunosuppressive treatment

WSTĘP

Zakrzepica naczyń żylnych mózgowia u dzieci jest procesem rzadkim (wg badań kanadyjskich – 0,67 przypadku/100 tys. dzieci/rok), ale obarczonym ciężkim przebiegiem i dużą śmiertelnością (u 8% pacjentów wystąpił zgon mimo stosowanego leczenia). Przed erą antybiotykoterapii zakrzepica powstawała zwykle jako powikłanie procesów septycznych toczących się w obrębie zatok przynosowych, wyrostka sutkowatego i oczodołu. Obecnie wśród najczęstszych przyczyn zakrzepicy zatok żylnych mózgu wymienia się przewlekłe choroby systemowe, wśród nich oprócz zespołu nerczycowego także marskość wątroby, toczeń trzewny, nieswoiste zapalenia jelit i nowotwory oraz procesy powodujące zwolnienie przepływu krwi w naczyniach wewnątrzczaszkowych, czyli głównie malformacje naczyniowe^(1,2).

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie rzadko występującego u dzieci powikłania zespołu nerczycowego pod postacią zakrzepicy zatok żylnych mózgowia.

OPIS PRZYPADKU

Dziesięcioletni chłopiec chorujący od 2. roku życia na steroidozależny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych został przyjęty do szpitala z powodu silnych bólów głowy, wymiotów, zaburzeń mowy i świadomości. Zaostrzenie zespołu nerczycowego zaobserwowano mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją. Z wywiadu wiadomo, że w tym czasie wystąpiła u pacjenta także opryszczka wargowa. Pacjenta leczono ambulatoryjnie prednizonem w dawce 2 mg/kg. Przy przyjęciu stan chorego określono jako średni. Występowały bóle głowy przy początkowo zachowanym kontakcie logicznym. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono objawów oponowych ani objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. U chłopca obserwowano białkomocz – 2,3 g/dl (w jednorazowej próbce moczu) oraz hipoalbuminię (41,3%), w morfologii krwi bez cech odmłodzenia obrazu białokrwinkowego, wskaźniki zapalne były niepodwyższone. Do obrazu klinicznego dołączyła się mowa bełkotliwa. Z początku wysunięto podejrzenie tła psychogenne wyżej opisanych dolegliwości. W 2. do-

bie hospitalizacji obserwowano gwałtowne pogarszanie się stanu klinicznego pacjenta. W badaniu przedmiotowym pojawiły się zaburzenia neurologiczne pod postacią zaburzeń kontaktu logicznego, drżeń odsiebnych kończyn górnych, afazji, stereotypii ruchowych, mimowolnego oddawania moczu i obustronnie dodatniego objawu Babińskiego. Nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN i patologicznych objawów z nerwów czaszkowych oraz cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego na dnie oka. Wykonano w trybie pilnym tomografię komputerową, która nie wykazała udaru ani krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Uwidoczniono jednak obrzęk jąder podkorowych, zmniejszenie rezerwy podpajęczynówkowej oraz odcinkowe poszerzenie rogów skroniowych układu komorowego.

Ze względu na wywiad infekcyjny (przebiecie opryszczki wargowej mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją) wysunięto podejrzenie zapalenia mózgu o etiologii wirusowej. Wykonano nakłucie lędźwiowe. W badaniu pobranego płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższony poziom białka (214 mg/dl – N: do 40) przy prawidłowej cytozie i stężeniu glukozy. W leczeniu, oprócz leków o działaniu przeciwozrętkowym, zastosowano acyklowir.

Pogarszający się stan pacjenta spowodował przeniesienie go na oddział intensywnej terapii. Chłopiec był wówczas nieprzytomny, bez kontaktu logicznego. Okresowo występowała bradykardia pochodzenia ośrodkowego. Ze względu na niewydolność oddechową przez 7 dni dziecko wymagało wentylacji mechanicznej. W tym czasie wykluczono neuroinfekcję jako przyczynę występujących zaburzeń neurologicznych. Kilukrotnie kontrolowane wskaźniki zapalenia były w granicach normy: leukocytoza – 11,8 tys./ μ l (N: 4-12 tys./ μ l); CRP – 0,51 mg/dl (N: 0-1,0 mg/dl); prokalcytonina – 0,34 ng/ml (N: do 0,5 ng/ml). Trzykrotne badania serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi nie potwierdziły infekcji. Wykluczono zakażenie wirusem cytomegalii, opryszczki typu 1. i 2., różyczki, ospy wietrznej, świnki, odry, adenowirusem i enterowirusem oraz zakażenie bakteryjne tlenowe i beztlenowe, zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* i boreliozę. Nie stwierdzono zaburzeń odporności komórkowej i humoralnej.

Dopiero kolejne badanie obrazowe OUN wykonane w 4. dobie hospitalizacji pozwoliło na ustalenie przyczyny zaburzeń neurologicznych występujących

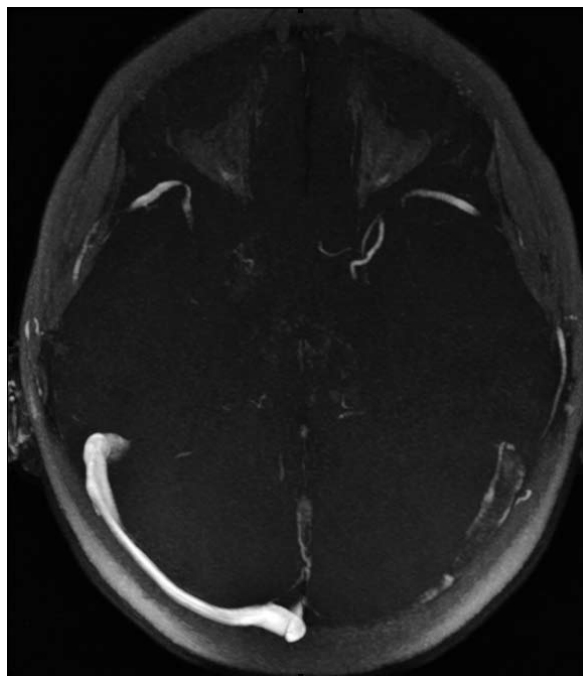
u chłopca. W badaniu CT głowy uwidoczniono cechy zakrzepicy zatok żylnych opony twardej (zatoki prostej i esowatej po stronie lewej), które potwierdzono ostatecznie w badaniu dwufazowego rezonansu magnetycznego i angio-MR zatok żylnych mózgowia, gdzie nie uwidoczniono przepływu w zakresie zatoki prostej i lewej zatoki esowatej, natomiast stwierdzono sygnał skrzepliny w zakresie lewej zatoki esowatej i poprzecznej oraz na niewielkim odcinku zatoki prostej, zmiany pozapalne oraz niewielkie zmiany pomalacyjne w tylnych częściach obu wzgórz (rys. 1).

W leczeniu pacjenta od momentu pojawienia się uchwytynych w badaniu przedmiotowym zaburzeń neurologicznych stosowano hipotermię głowy, leczenie przeciwobrzękowe (deksametazon w dawce 3×4 mg i.v.), leczenie przeciwdrgawkowe i analgetyczne (fentanyl w dawce $4,5 \mu\text{g}/\text{godz.}$, klonazepam w dawce $3 \times 0,5$ mg). Od momentu wysunięcia podejrzenia przyczyny zakrzepowej występujących zaburzeń neurologicznych stosowano leczenie przeciwzakrzepowe (początkowo przez 5 dni heparyna niefrakcjonowana w ciągłym wlewie dawkowana w zależności od wyników koagulogramu, później heparyna drobnocząsteczkowa w dawce $5000 \text{ j.}/24 \text{ h s.c.}$, zmniejszana do $2500 \text{ j.}/24 \text{ h}$). Następnie kontynuowano leczenie doustnymi antykoagulantami (acenokumarol w dawce 2×1 mg pod kontrolą INR).

Równolegle prowadzono leczenie zaostření zespołu nerczycowego. Stosowano sterydoterapię (początkowo deksametazon w dawce $3 \times 0,1 \text{ mg}/\text{kg}/24 \text{ h i.v.}$, później pulsy z metyloprednizolonu – $15 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$ i kolejno prednizon doustnie w zmniejszanych dawkach – $1,5 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$ do $1 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$).

Chłopiec osiągnął pełną remisję zespołu nerczycowego w 16. dniu od przyjęcia do szpitala. Czas trwania hospitalizacji wyniósł 29 dni, w tym 14 dni dziecko przebywało na oddziale intensywnej terapii. Badania w kierunku czynników sprzyjających powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (poziom białka C i S oraz mutacja Leiden) nie dały podstaw do rozpoznania trombofilii. W związku z powyższym po 6. miesiącach od hospitalizacji zakończono leczenie doustnymi antykoagulantami. Wprowadzenie immunosupresji mykofenolanem mofetylu w leczeniu zespołu nerczycowego pozwoliło na redukcję, a następnie całkowite zaprzestanie podawania steroidów. Planowane jest całkowite odstawienie leczenia immunosupresyjnego w przyszłości.

Opisany powikłany epizod zaostření zespołu nerczycowego nie pozostawił ubytków neurologicznych w 24-miesięcznej obserwacji. Mniej więcej 12 miesięcy po przebytych epizodzie zakrzepicy zatok żylnych mózgowia u dziecka pojawiły się zaburzenia psychologiczne pod postacią trudności szkolnych związanych z zaburzeniami pamięci świeżej i koncentracji uwagi oraz prawdopodobnie wynikające z nich obniżenie nastroju. Związek przyczynowo-skutkowy między tymi obja-



Rys. 1. Badanie tomografii komputerowej głowy wykonane w 4. dobie hospitalizacji (nie uwidoczniono przepływu w zakresie prostej i lewej zatoki esowatej; sygnał skrzepliny w zakresie lewej zatoki esowatej i poprzecznej oraz na niewielkim odcinku zatoki prostej)

wami a powikłaniami zespołu nerczycowego pozostaje wątpliwy. Obecnie chłopiec rozwija się prawidłowo.

OMÓWIENIE

Przedstawiony przypadek zasługuje na uwagę ze względu na szczególnie rzadko występujące powikłanie zespołu nerczycowego, jakim jest zakrzep zatok żylnych opony twardej. Zespół nerczycowy to choroba sprzyjająca powstawaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Udowodniono, że w zaostření zespołu nerczycowego dochodzi do zwiększenia stężenia czynników prozakrzepowych, głównie takich jak: wzrost produkcji fibrynogenu i czynników krzepnięcia, aktywacja płytek krwi, zwiększenie hematokrytu oraz utrata antytrombiny III z moczem. Dodatkowo obserwuje się spadek aktywności fibrynolitycznej związanej ze wzrostem stężenia Lp(a) hamującej wiązanie plazminogenu z jego receptorami, wzrost aktywności $\alpha 2$ -antyplazminy i PAI-1 oraz utratę z moczem wolnego białka S⁽³⁻⁵⁾.

Opisy przypadków zakrzepicy zatok żylnych mózgowia w przebiegu zaostření zespołu nerczycowego są rzadkie. Zdecydowana większość charakteryzowała się, jak w przypadku opisywanego pacjenta, gwałtownym i burzliwym przebiegiem, ale nie pozostawiała trwałych deficytów neurologicznych.

Głównymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów były silne bóle głowy z towarzyszącymi wymiotami, u części

pacjentów opisywano także objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych, głównie nerwu VI. Lokalizacja zakrzepów w przeważającej większości przypadków dotyczyła zatoki strzałkowej górnej⁽⁶⁻¹¹⁾. Niekorzystne rokowanie zanotowano u dzieci z powikłaniami objawiającymi się wielomiejscowo, głównie w postaci towarzyszącej zatorowości płucnej.

PODSUMOWANIE

Lekarze zajmujący się pacjentami chorującymi na zespół nerczycowy powinni pamiętać, że jest to choroba sprzyjająca powstawaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, a objawy zakrzepicy zatok żylnych mózgowia początkowo mogą być niecharakterystyczne⁽²⁾. Wczesne rozpoznanie i intensywna terapia antykoagulantami pozwalają zakończyć leczenie bez trwałych ubytków neurologicznych. Obserwowane zaburzenia neurologiczne wymagają czujności diagnostycznej i powinny być szybko weryfikowane przy użyciu badań dodatkowych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Szurowska E., Szarmach A., Dubaniewicz-Wybieralska M. i wsp.: Zakrzepica zatok żylnych w badaniach obrazowych. *Udar Mózgu* 2009; 11: 13-22.
2. Fiszer U.: Zakrzepica naczyń żylnych mózgu – wybrane zagadnienia kliniczne. Dlaczego rozpoznanie tej choroby jest tak trudne? *Przew. Lek.* 2009; 7: 16-19.
3. Wyględowska G.: Haemostasis in nephrotic syndrome. *Med. Wieku Rozwoj.* 2001; 5: 389-396.
4. Edefonti A., Lilova M.: Complications of the nephrotic syndrome. W: Cochat P. (red.): *ESPN Handbook* 2002. Medcom, Lyon 2002: 251-254.
5. Grenda R., Zurowska A.: Specyfika rozpoznawania i leczenia kłębuszkowych chorób nerek u dzieci. W: Rutkowski B., Klinger M. (red.): *Kłębuszkowe choroby nerek*. MAKmed, Gdańsk 2003: 499-512.
6. Fluss J., Geary D., deVeber G.: Cerebral sinovenous thrombosis and idiopathic nephrotic syndrome in childhood: report of four new cases and review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165: 709-716.
7. Balci Y.I., Tavit B., Fidan G., Ozaltin F.: Cerebral sinovenous thrombosis in a child with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 757-758.
8. Zaragoza-Casares P., Gómez-Fernández T., Zato-Gómez de Liaño M.A., Zaragoza-García P.: Superior sagittal sinus thrombosis and bilateral sixth-nerve palsy in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 753-755.
9. Rodrigues M.M., Zardini L.R., de Andrade M.C. i wsp.: Cerebral sinovenous thrombosis in a nephrotic child. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 1026-1029.
10. Gangakhedkar A., Wong W., Pitcher L.A.: Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J. Paediatr. Child Health* 2005; 41: 221-224.
11. Pirogovsky A., Adi M., Dagan A. i wsp.: Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31: 709-711.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentystów publikacja artykułu w czasopiśmie „**PEDIATRIA I MEDYCYNĄ RODZINNĄ**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.