

Tüsistunud kuluga nefrootiline sündroom. Haigusjuhu kirjeldus

Inga Vainumäe^{1,2}, Aili Traat²,
Ulvi Vaher² – ¹TÜ lastekliinik,
²TÜ Kliinikumi lastekliinik

Võtmesõnad: idiopaatiline nefrootiline sündroom, trombootilised tüsistused

Nefrootilise sündroomiga lastel võivad tekkida trombemboolilised tüsistused 2–5%-l juhtudest. Põhjuseks on nefrootilise sündroomi korral esinev hüperkoagulatsioon. Sagedamini on haaratud jalgade süvaveenid, alumine õõnesveen või neerude veenid, harvem ajuveenid ja venoossed siinused. Artiklis on kirjeldatud aju venoossete siinuste tromboosi juhtu idiopaatilise nefrootilise sündroomiga lapsel.

ESINEMISAGEDUS

Nefrootiline sündroom (NS) on sage neeruhaigus lapseas, millele on iseloomulik proteiinuuria ($> 1 \text{ g/m}^2$ päevas), hüpoalbumineemia ($< 25 \text{ g/l}$), hüperkolesteroleemia ja tursed. Kõige sagedasem on nn idiopaatiline NS (INS), mille esmashaigestumus on 2–7 juhtu 100 000 lapse kohta aastas, harvem esineb sekundaarne ja geneetiliste sündroomidega seotud NS. Histoloogiliselt on INSi korral enamasti minimaalsed muutused, harvem fokaalsegmentaarne glomeruloskleroos või membranoproliferatiivne glomerulonefriit. Esimesel juhul on haigus kliiniliselt üldjuhul steroiditundlik (STNS). Fokaalsegmentaarse glomeruloskleroosi ja membranoproliferatiivse glomerulonefriidi korral on haigus pigem

steroidiresistentne (SRNS). Kui glükokortikosteroidil (GKS) on küll positiivne efekt, kuid ravi lõpetamisel või annuse vähendamisel tekib uuesti proteiinuuria, on tegemist steroidist sõltuva NSiga. Lisaks steroidile on ravis kasutusel tsüklofosfamiid, levamisool, tsüklosporiin A ning viimastel aastatel ka takroliimus ja mükofenoolhape (1).

TÜSISTUSED

Trombemboolilised tüsistused esinevad 2–5%-l NSiga lastest, nii steroidiresistentse kui ka -tundliku vormi korral. Tegelik esinemissagedus võib olla mõnevõrra suurem, sest esineb ka asümptoomseid ja subkliinilisi juhte (2). Enamasti on haaratud jalgade süvaveenid, alumine õõnesveen või neeru veenid (3–5). NSi puhul on tegemist hüperkoagulatsiooniga, mis on tingitud hüübimise aktivaatorite ja inhibiitorite tasakaalu häirumisest. Ühelt poolt suureneb fibrinogeeni, V, VII, VIII ja X hüübimisteguri aktiivsus ning teiselt poolt kujuneb antitrombiin III (AT III), plasminogeeni, S- ja C-proteiini defitsiit, kuna uriiniga kaob olulisel hulgal antikoagulantseid proteiine (3, 5, 6). Lisaks võib olla tegemist trombotsütoosiga ja trombotsüütide suurenenud aktiivsusega. NSi korral esinev hüperlipideemia on juba iseeneset protrombootiline tegur (3). Andmed GKS-i ja tromboosi seoste kohta on vastukäivad (7, 8). Kõige olulisemaks riskiteguriks peetakse hüpoalbumineemiat ($< 20 \text{ g/l}$), mis ühtlasi peegeldab ka intravaskulaarse mahu vähenemist ja vereviskoossuse suurenemist ning võib otseselt olla seotud trombotsüütide suurenenud agregatsiooniga ja fibrinolüütilise süsteemi häiretega (3, 4, 9). Risk

suureneb kaasasündinud trombofilia korral, nagu V hüübimisteguri Leideni mutatsioon ja protrombiini geeni mutatsioonid, C- ja S-proteiini madal tase, AT III defitsiit, hüperhomotsüstineemia; ning antifosfolipiidsündroomi ja lipoproteiin a kõrge taseme korral (4, 9, 10).

Tserebraalsete venoosete siinuste tromboosi (TVST) esinemissagedus on kirjanduse andmetel 0,67 juhtu 100 000 lapse kohta, sealjuures NSi tüsistusena tekkinud juhud moodustavad sellest 4,5% (11, 12). Enamasti kujuneb TVST esimese kuue kuu jooksul esmashaigestumisest. Divekar on kirjeldanud 17 aasta jooksul üht TVST-juhtu 700 NSiga lapse kohta (13). Eelistatult tekib tromboos *sinus sagittalis superior*'is, harvem *sinus transversus*'es ja *sinus sigmoideus*'es (14–17). Kliiniline pilt varieerub peavalust ja oksendamisest väljendunud teadvushäire, krampide ja raskete neuroloogiliste ärajäämanähtudeni ning kulg on tavaliselt äge. Kaugtulemus on üldiselt hea, kuigi võivad jääda neuroloogilised jääknähud ja tromboosiepisood võib korduda NSi retsidiivi korral, kusjuures kahe episoodi vahe võib olla aastaid (8, 12, 18).

UURINGUD

Esmaseks uuringuks on aju kompuutertomograafia (KT), kus võivad visualiseeruda tromboseerunud siinused ja/või sekundaarne ajuparenhüümi kahjustus. Kontrastainega uuringul võib esineda nn tühja delta sümptom ehk kontrasteerumata *sinus sagittalis superior*'i lõpposa. 1/3-1 juhtudest on esimestel päevadel tehtud KT-l normleid. Valikmeetodiks on magnetresonantstomograafia (MRT), kus leid sõltub tromboosi tekke ajast ja kasutatud režiimidest. MRT-venograafial on võimalik tuvastada verevoolu puudumine trombooseerunud siinustes (11, 12, 18).

RAVI

Lastel soovitatakse TVST korral alustada varakult ravi madalmolekulaarse hepariini-ga (LMWH) 5–7 päeva ja edasi kas LMWH või warfariiniga 3–6 kuud, kuni siinused on

täielikult rekanaliseerunud (19, 20). Väikesed lokaalsed venoosse infarkti alaga piirduvad hemorraagiad ei ole antikoagulantravi vastunäidustuseks. Hepariinravi toimeks vajaliku piisava AT III taseme saavutamiseks seerumis on mõningatel juhtudel vajalik värskest külmutatud plasma ülekanne (1, 15). Üksikjuhtudel on kasutatud ka trombolüüsi ja trombektoomiat, kuid kogemusi ja andmeid selle kohta on vähe (21). Profülaktikat antikoagulantidega on kasutatud retsidiiveeruva NSiga lastel, kui esineb hüpoalbumineemia, fibrinogeeni kõrge ja AT III madal tase, kuid selles osas on palju vasturääkivusi. Kindlasti on profülaktika näidustatud juhul, kui tekib NSi retsidiiv, hüpoalbumineemia ja anamneesis on juba olnud üks trombootiline tüsistus. Väikeses annuses (2–5 mg/kg/dosi) aspiriin pole osutunud tromboosi ärahoidmisel tõhusaks (1, 5, 14, 19).

HAIGUSJUHT

Praeguseks 15aastasel poisil diagnoositi INS 2 a 6 k vanuses. Histoloogiliselt oli tegemist minimaalsete muutustega, kliiniliselt sageli retsidiiveeruva ja steroidist sõltuva vormiga. 12 aasta vältel on laps lisaks GKSile saanud perioodiliselt ravi tsüklofosfamidi, levamisoli ja tsüklosporiin A-ga.

Patsient hospitaliseeriti 4 kuud pärast ravi lõpetamist diureesi vähenemise, tursete ja väsimuse tõttu. Saabudes oli laps rahuldavas seisundis, väljendunud tursetega laugudel, näol, jalgadel. RR 101/64 mm Hg. Valk uriinis 40 g/l, albumiini seerumis 14 g/l, kolesterool 11,4 mmol/l, triglütseriidid 3,12 mmol/l, Hb 154 g/l, Htk 45%, trombotsüüdid 313 x 10⁹/l ja elektrolüüdid ning neerufunktsiooni näitajad ealise normi piires. UH-uuringul ilmestus astsiivedelik kõhuõõnes ja vähene vedelik paremal pleuraõõnes. Ravi alustati prednisolooniga 1,5 mg/kg päevas (ca 50 mg/m²), lisaks sai patsient hüpoalbumineemia tõttu 20% albumiini ülekandeid ja furosemidi. GKS-i ja diureetilise ravi foonil tekkis polüuuria, kaalulangus ja 10. haiglasviibimise päevast uute kaebustena peavalu, oksendamine, valgusekartus. Proteinuuria

oli selleks ajaks taandunud, dokumenteeritud kaalukaotus saabumisega võrreldes oli 8 kilo. Patsient oli adekvaatselt kontaktnne, esines kuklakangestus 3 põikisõrme, kergelt opistooniline asend. Pareese, tasakaalu- ega kõnehäiret ei olnud, kõõlus-periostaalrefleksid olid külgühtlaselt vallanduvad, Babinski refleks negatiivne, RR 116/62 mm Hg, pulsisagedus 47 x/min. Hemostaasinäitajatest oli protrombiini aktiivsus 52%, fibrinogeen 5 g/l, D-dimeerid 3,99 µg/ml ja antitrombiin III 102%. Peaaju KT-uuringul jäi aju venoossetes siinustes trombooskahtlus, mida kinnitas MRT-venograafia (tromboseerunud *sinus sagittalis superior*, *sinus rectus*, vasemal *sinus transversus*, *sinus sigmoideus* ja *vena jugularis interna* lõpposa; ajukoos patoloogilisi muutusi ei olnud; vt jn 1 ja 2).

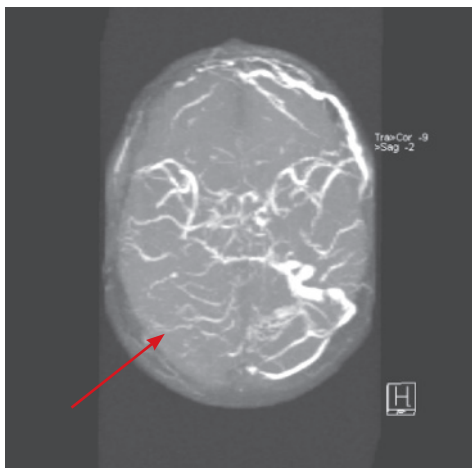
Ravi alustati LMWHga 100 TÜ/kg/dosi, mida korrigeeriti vastavalt anti Xa sisaldusele seerumis. Selle foonil meningeaalärritusnähud taandusid, kuid kolme päeva möödudes kujunesid VI kraniaalnärvi pareesi tunnused: konvergeeriv strabism, kahelnägemine, parema silmamuna liikuvuse piiratus temporaalsele. Kordus-MRT-venograafial (7 päeva pärast ravi alustamist) oli tegemist verevoolu aeglustumisega siinustes, kuid oklusiooni ei esinenud ja 3nädalase hepariinaravi foonil oli täheldatav siinuste rekanaliseerumine. Kokku oli patsient haiglas 6 nädalat.

Kodus jätkus ravi GKSiga 10 mg päevas, alustati uuesti ravi Cyclosporin A-ga 150 mg päevas ja jätkus ravi warfariiniga 4,5 mg päevas kokku 4 kuud. *N. abducens*'i parees püsis 2,5 kuud. Protrombootilistest faktoritest olid nii S- kui ka C-proteiin ja aktiveeritud C-proteiini resistentsus normi piires, *lupus*'e antikoagulant ja kardiolipiini antikehad negatiivsed, homotsüsteiin normi piires. Samuti ei esinenud V hüübimisteguri geenis Leideni mutatsiooni ja protrombiini geenis G20210A mutatsiooni.

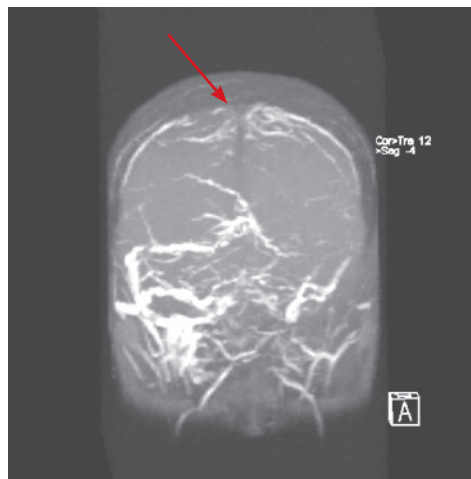
KOKKUVÕTE

TVST on NSiga lastel harv tüsistus, mis võib tekkida nii haiguse esmasel avaldumisel kui ka retsidiivi korral. Soodustavateks teguriteks on hüpoalbumineemia, hemokontsentratsioon, diureetiline ravi. Kuigi põhjuseks on pigem hüübimissüsteemi omandatud tasakaaluhäire, tuleks uuringutega välistada võimalikud protrombootilised seisundid. Kliiniline pilt on mittespetsiifiline ja varieeruv, mistõttu iga neuroloogilise sümptomi korral tuleks kahtlustada trombootilist tüsistust. Valikuuringuks on MRT. Varajane antikoagulantravi on ohutu ja seotud hea kaugtulemusega. Eelkõige tuleks aga kontrolli alla saada NS, et kaoks kõige olulisem riskitegur – hüpoalbumineemia.

Inga.Vainumae@kliinikum.ee



Joonis 1. Peaaju MRT-venograafia: tromboseerunud *sinus transversus*, *sinus sigmoideus* ja *vena jugularis interna* lõpposa.



Joonis 2. Peaaju MRT-venograafia: tromboseerunud *sinus sagittalis superior*.

KIRJANDUS

- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629–39.
- Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, et al. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:804–10.
- Citak A, Emre S, Sairin A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138–42.
- Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol* 2000;15:74–8.
- Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorder of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;10:88–99.
- Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, et al. Comprehensive study of hemostasis in nephrotic syndrome. *Nephron* 1983;33:9–13.
- Ueda N. Effect of corticosteroids on some hemostatic parameters in children with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1990;56:374–8.
- Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children. A multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362–7.
- Stuart MJ, Gerrard JM, White JG. The influence of albumin and calcium on human platelet arachidonic acid metabolism. *Blood* 1980;55:418–23.
- Kauffmann RH, Veltcamp JJ, Tilburg NH van. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607–13.
- Shroff M, deVeber G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:115–38.
- 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;165:709–16.
- Divekar AA, Ali US, Ronghe MD, et al. Superior sagittal sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:206–7.
- Palcoux JB, Gaspard F, Campagne D. Cerebral sinus thrombosis in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:610–1.
- Pirogovski A, Adi M, Dagan A, et al. Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Radiol* 2001;31:709–11.
- Papachristou FTH, Petridou SH, Printza NG, et al. Superior sagittal sinus thrombosis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Neurology* 2005;32:282–4.
- Gangakhedkar A, Wong W, Pitcher LA. Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:221–4.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders E, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477–89.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:645–87.
- de Bruijn SFTM, Stam J. For the cerebral venous sinus thrombosis study group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484–8.
- Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, et al. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 2003;52:534–44.

SUMMARY

Cerebral sinovenous thrombosis in a nephrotic child

Sinovenous thrombosis is an uncommon but serious complication associated with nephrotic syndrome in children. A 15-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome, histologically minimal change nephritis, was admitted with generalized oedema. Nephrotic syndrome had been diagnosed at age 2.5 years and there had been frequent relapses. He was treated with corticosteroid, cyclophosphamide, levamisole and cyclosporin A. On admission he had oedema and oliguria. Complete blood count, CRP, serum electrolytes, urea and creatinin were within a normal range. The patient had proteinuria (40 g/l), hypoalbuminemia (14 g/l) and hypercholesterolemia (11.4 mmol/l). Treatment was started with prednisolon and albumine transfusion followed by furosemide. The patient lost about 8 kg of weight, had polyuria and from the 10th day of admission he de-

veloped headache, photophobia, and signs of meningeal irritation. Prothrombin time was 52%, fibrinogen 5 g/l, D-dimers 3.99 µg/ml. The serum levels of protein C, protein S, homocysteine and antithrombin III were similar to control values. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant were negative. No factor V Leiden or prothrombin gene mutations were present. Magnetic resonance venography demonstrated thrombosis of the superior sagittal, rectus, left transverse and sigmoid sinuses and the final part of the internal jugular vein. There was no cerebral parenchyma or brainstem lesions. The patient was treated with LMWH followed by warfarine. His clinical condition improved with therapy, however, he developed a right-sided paralysis of the abducens nerve that persisted for 2.5 months. The follow-up MRI showed recanalisation of the venous sinuses.