

# Trombosis de senos venosos cerebrales una manifestación extrapulmonar de COVID-19: Reporte de caso

Andrea Hincapie-Hincapie<sup>1,2,\*</sup>, Daniela Ballén-Pinilla<sup>1,3</sup>, Joel Amuruz-Arancibia<sup>4,5</sup>, Felipe Andrés Valbuena-Salcedo<sup>4,6</sup>

## Resumen

La trombosis de senos venosos cerebrales es un evento infrecuente en la población pediátrica y sus manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo de la localización y extensión de la lesión, etiología o grupo etario (1); así mismo, la asociación de esta patología con virus es poco común, sin embargo, se han reportado casos de trombosis de senos venosos en pacientes adultos con SARS-CoV-2 en relación con los mecanismos de lesión endotelial y respuesta inflamatoria que desencadena mecanismos procoagulantes.

A continuación se presenta el primer caso reportado en Colombia de un caso de trombosis venosa cerebral en un lactante previamente sano, que debuta con un cuadro infeccioso gastrointestinal que resuelve y una semana después se presenta con cefalea y parálisis del VI par craneal derecho. Se documentó por angiografía trombosis del seno venoso sagital con extensión a senos transversos; los laboratorios fueron negativos para otras causas sistémicas y con prueba de anticuerpos para coronavirus positiva.

**Palabras clave:** Trombosis venosa cerebral, trombosis seno sagital superior, cefalea, SARS-Cov-2, Coronavirus, COVID- 19, pediatría.

## Cerebral venous sinus thrombosis, an extrapulmonary manifestation of COVID-19: A case report

### Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis is infrequent in the pediatric population and its clinical manifestations may vary depending on the anatomical location and the extent of the lesion, etiology or age group(1). The association of this pathology with viruses is uncommon, however, cases in adults with SARS-Cov2 have been reported triggered by procoagulant mechanisms due to endothelial injury and inflammatory response.

The following article is the first reported case in Colombia of cerebral venous thrombosis in a previously healthy child, who debuted with gastrointestinal infectious disease and a week later with headache and sixth right cranial nerve palsy . The diagnosis of sagittal venous sinus thrombosis with extension to transverse sinuses was documented in a computed tomography angiography; laboratories for systemic diseases were negative and antibodies for coronavirus were positive.

**Keywords:** Cerebral venous thrombosis, Superior sagittal sinus thrombosis, Headache, SARS-Cov-2, Coronavirus, COVID-19, Pediatrics.

## Introducción

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es la obstrucción del flujo del sistema de drenaje cerebral superficial o profundo. Es una entidad rara en pediatría, con una incidencia aproximada de 0,6 casos por cada 100.000 niños<sup>2</sup> y una mortalidad reportada del 6-10% cuando el diagnóstico y tratamiento son inoportunos.

La causa es multifactorial, sin embargo, la situación actual de pandemia por SARS-CoV-2 ha traído consigo manifestaciones protrombóticas debido a la cascada proinflamatoria y el daño

endotelial secundario. Hasta la fecha se han documentado cuatro casos con trombosis de senos venosos cerebrales en adultos jóvenes<sup>3-4</sup>. Este reporte de caso evidencia que la población pediátrica no está exenta de presentar complicaciones trombóticas secundarias a la infección por coronavirus.

## Descripción del caso

Paciente masculino de 19 meses de edad sin antecedentes patológicos o familiares conocidos, con inmunizaciones completas, que ingresa a urgencias por cuadro de tres días de fiebre, placas en mucosa oral, emesis y diarrea; Los labo-

1 Universidad Militar Nueva Granada - Bogotá, Colombia

2 <https://orcid.org/0000-0003-3793-5865>

3 <https://orcid.org/0000-0002-0900-795X>

4 Departamento de pediatría Hospital Universitario Clínica San Rafael - Bogotá, Colombia

5 <https://orcid.org/0000-0003-2408-2752>

6 <https://orcid.org/0000-0002-9911-6737>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: u15900402@unimilitar.edu.co – teléfono: 3013921160

Recibido: 25/09/2020; Aceptado: 18/01/2021

Cómo citar este artículo: A. Hincapie-Hincapie, et al. Trombosis de senos venosos cerebrales una manifestación extrapulmonar de COVID-19: Reporte de caso. Infectio 2021; 25(4): 289-292

ratorios mostraron leucocitosis, anemia normocítica normocrómica y Proteína C Reactiva elevada. Se dió manejo conservador con posterior mejoría y egreso.

Una semana después el paciente reconsulta por irritabilidad, cefalea con signos de alarma, negación para la marcha y parálisis del sexto par derecho, negando síntomas respiratorios o nexo epidemiológico con pacientes SARS-CoV-2 positivos. Se indicó tomografía de cráneo simple con hallazgo de aumento de diámetro difuso de la densidad del seno longitudinal superior hacia su aspecto posterior, por lo que se solicitó angio tomografía cerebral, confirmando trombosis del seno venoso sagital superior, con extensión a senos transversos de predominio derecho (Figura 1). Fue valorado por oftalmología, descartando papiledema o alteraciones en el fondo de ojo. Se inició anticoagulación con enoxaparina subcutánea y se ampliaron estudios de extensión para descartar otras causas, sin encontrar alteraciones (Tabla 1). Paciente con adecuada evolución clínica, se dió egreso con cita de control por pediatría.

Al reevaluar el caso en retrospectiva y dadas las características clínicas del cuadro inicial sin sintomatología respiratoria y sin nexo epidemiológico para COVID-19, pero presentando un cuadro gastrointestinal con posterior compromiso trombotico en un paciente sin factores de riesgo predisponentes; se consideró prudente por la pandemia actual descartar infección por SARS-CoV-2, se tomaron por tanto anticuerpos IgM / IgG cuatro semanas después del inicio de los síntomas, los cuales resultaron positivos, por lo que se consideró que la trombosis presentada tuvo relación directa con COVID-19.

## Discusión

La TSVC constituye una causa de infarto cerebral infantil, especialmente en neonatos (40%) y representa una alta morbimortalidad por el deterioro neurológico progresivo, coma y muerte<sup>6</sup>. Pese a lo anterior, esta patología es subdiagnostica-

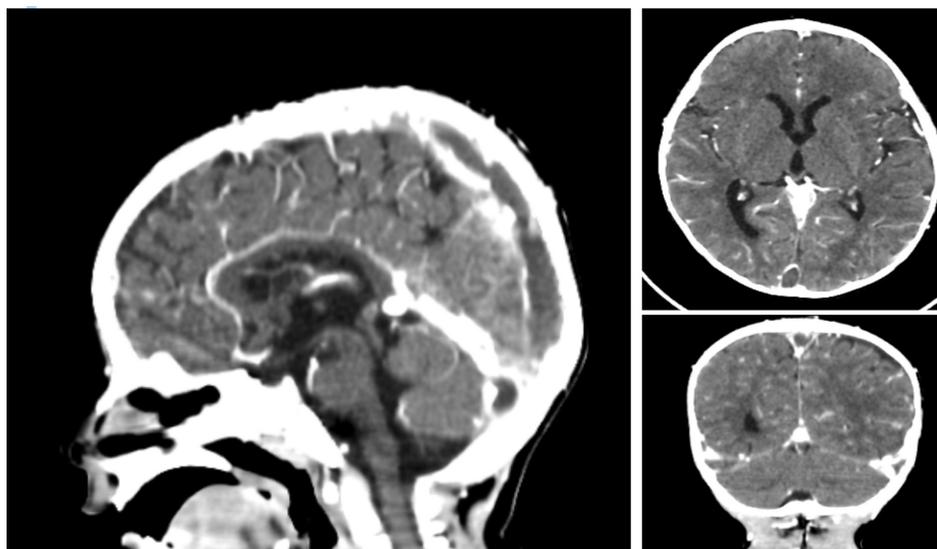
da debido a la presentación clínica inespecífica, variabilidad anatómica de los senos y técnica de la neuroimagen que no siempre permiten un diagnóstico certero.

Los pacientes pueden presentar gran variedad de signos y síntomas, entre los cuales se destacan las convulsiones (59%), irritabilidad e hipotonía (22%), debilidad motora (21%) y cefalea (18%)<sup>5-7</sup>. Otros hallazgos pueden ser papiledema, hemiparesia y alteración de nervios craneales, dependiendo de la localización del trombo y si la oclusión es parcial o completa.

En un estudio multicéntrico de TSVC en pediatría, Wasay et al., encontró que los senos transversos fueron los más comprometidos (73%), seguido de múltiples sitios anatómicos (70%) y el seno sagital superior (35%)<sup>7</sup>. En nuestro paciente se documentó compromiso del seno venoso longitudinal superior con extensión a los transversos, lo cual va acorde a la literatura.

La etiología de esta entidad es multifactorial y se logra identificar una condición predisponente o enfermedad en el 95% de los casos; que incluyen desde procesos infecciosos (abarcando la sepsis) hasta condiciones crónicas predisponentes (cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico o malignidad); Para el caso particular de nuestro paciente dada la estabilidad clínica durante toda la estancia hospitalaria y mejoría rápida con manejo conservador, no se consideró la toma de estudios de neuroinfección. Otras causas de tipo protrombotico como mutaciones en el factor V de Leiden, alteración en la actividad de la antitrombina III, y proteína C y S<sup>6</sup> se descartaron en nuestro paciente siendo el enfoque principal del mismo.

La relación entre COVID-19 e hipercoagulabilidad se ha descrito de forma secundaria a la activación de la respuesta mediada por la inmunidad innata y la activación consiguiente de citocinas proinflamatorias que desencadenan el depósito de microtrombos y la disfunción microvascular<sup>8-9</sup>. Dicho efecto



**Figura 1.** AngioTAC cerebral con compromiso de seno venoso sagital superior extenso y con hallazgo del signo de delta vacío en el corte transversal, propio de la trombosis de senos venosos.

**Tabla 1.** Paraclínicos de extensión

Paraclínicos de extensión			
Laboratorio	Resultado	Laboratorio	Resultado
Anticoagulante lúpico	63,3	Antitrombina III	39,8 g/dL
Antifactor X activado	0,06 UI/mL	Complemento	C3: 147 mg/dL
			C4: 17,5 mg/dL
Proteína C	82,90%	Anticuerpos antinucleares	1/80 Patrón moteado
Proteína S	85%	Anticuerpos anticardiolipinas	IgM: 7 mg/dL
			IgG: 12,8 mg/dL
Homocisteína en suero	4,3 umol/L	Anticuerpos antifosfolípidos	IgM: 4,4 mg/dL
			IgG: 6,1 mg/dL

protrombótico del SARS-CoV-2 sugiere un estado de hipercoagulabilidad que podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas pulmonares y extrapulmonares<sup>10</sup>. Para el caso particular de la TSVC en pacientes infectados por coronavirus, se destaca un reporte de tres casos publicado por *Cavalcanti et al.*, con rango de edad entre los 29 y los 31 años quienes cursaban con manifestaciones neurológicas asociadas a síntomas gastrointestinales y respiratorias, y desenlace fatal<sup>11</sup>.

En la literatura actualmente no hay casos reportados de manifestaciones trombóticas de los senos venosos cerebrales en pacientes pediátricos asociada a COVID-19; sin embargo, si se ha documentado la presencia de ciertos eventos trombóticos en población joven que se atribuyen a una cepa altamente virulenta de un beta-coronavirus que puede otorgar un riesgo mayor de desarrollo de accidentes cerebrovasculares, tal como lo refiere uno de los primeros reportes de caso de esta condición publicado por *Klein et al.* en una paciente de 29 años de edad con eventos convulsivos e infección por coronavirus que determinó un infarto venoso hemorrágico y trombosis del seno transversal y sigmoideo izquierdo secundarios<sup>4,12</sup>. Asimismo, se han descrito también eventos con manifestaciones psiquiátricas, como se describe en el trabajo de *Varatharaj A, et al.* en donde se evidencia alteración del estado de conciencia y psicosis principalmente en pacientes jóvenes, asociado probablemente a COVID-19, tomándose prueba de PCR o serología con anticuerpos y radiografía de tórax<sup>17</sup>.

Por otro lado llama la atención los casos emergentes de eventos cerebrovasculares en población pediátrica asociados a infección por coronavirus y que se desarrollaron tiempo después de la primoinfección, diagnosticados por anticuerpos y con manifestaciones de severidad, así lo evidencian algunos reportes de casos a nivel mundial, de los cuales destaca un reporte de caso reciente publicado por *Gulko et al.* de un paciente de trece años con infarto en el territorio vascular de la arteria cerebral media izquierda diagnosticado por Resonancia magnética y en asociación a anticuerpos

positivos para COVID-19<sup>13</sup>; En concordancia con el anterior, otro reporte de caso neoyorkino publicado por *Kihira et al.* de un niño de 5 años de edad con infección previa por COVID-19 e infarto de la arteria cerebral media y desenlace fatal hace pensar cada vez más acerca de la cascada de citocinas proinflamatorias causada por este virus y las consecuencias de tipo neurológico presentada en la población pediátrica<sup>14</sup>.

Cabe resaltar que las manifestaciones severas de tipo neurológico se ven con mayor frecuencia en cuadros de COVID-19 graves y con progresión rápida<sup>15</sup>. En nuestro caso, pese a que el paciente presentó progresión a manifestaciones neurológicas, no tuvo criterios de severidad clínicos o paraclínicos que ameritaran intervenciones avanzadas o estudios para descartar neuroinfección; sin embargo, dada la clínica inicial de fiebre y manifestaciones gastrointestinales con paraclínicos que descartaron enfermedades sistémicas o alteraciones protrombóticas, se consideró que la trombosis de senos venosos tuvo relación con la infección por SARS-CoV-2.

El tratamiento de la TSVC en niños es controvertido por falta de evidencia, la anticoagulación es la piedra angular del tratamiento en adultos y aunque no hay estudios aleatorizados en la población pediátrica, también se utilizan en ellos como primera línea. Tanto la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y la warfarina han demostrado seguridad en niños, la experiencia con agentes trombolíticos en la población pediátrica es limitada; se ha utilizado trombolisis con uroquinasa en pacientes con trombosis extensas y con deterioro neurológico progresivo con una adecuada respuesta<sup>7</sup>, sin embargo, esta terapia se reserva en la mayoría de casos para pacientes que no han tenido mejoría con terapia anticoagulante<sup>3</sup>.

El tratamiento en nuestro paciente fue la heparina de bajo peso molecular, la cual se inició en el momento del diagnóstico con adecuada respuesta, mejoría de la endotropía, cefalea e irritabilidad que presentaba al momento del ingreso, no fue necesario de más intervenciones y se dio egreso con este medicamento<sup>16</sup>.

La TSVC tiende a ser subdiagnosticada en pediatría debido a la poca incidencia y la alta heterogeneidad en las manifestaciones clínicas del debut, es por esto que un enfoque adecuado y la búsqueda activa de signos de alarma, puede permitir el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado para evitar secuelas neurológicas a largo plazo.

Se ha demostrado que la enfermedad por COVID-19 puede generar estados de hipercoagulabilidad y consecuentemente la presentación de trombos cerebrales. Se han descrito a la fecha 4 casos en adultos jóvenes con mal pronóstico. Este caso es el primer reporte en la literatura en Colombia, conocido hasta el momento en un paciente pediátrico con trombosis venosa cerebral extensa con posible relación a COVID-19 quien tuvo adecuada evolución y buen pronóstico. Este caso evidencia que la población pediátrica no está

exenta de presentar posibles complicaciones secundarias a SARS-COV2 y debemos alertarnos ante manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con infección reciente en este tiempo de pandemia.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para este reporte de caso no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiación.** La financiación de este artículo corre por cuenta en su totalidad por los autores. }

### Referencias

1. Chord R. Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Frontiers in Pediatrics*. 2017;5.
2. Grunt S, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(12):1145-1150.
3. David E Klein, et al. Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 29, No. 8 (August), 2020: 104989
4. Alshurafa et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a young female misdiagnosed as migraine ending in a permanent vegetative state: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* (2018) 12:323
5. Chater Cure G, et al. Trombosis severa de senos venosos cerebrales. *acta neurológica colombiana*. 2009;25.
6. Maestre-Moreno J, del Saz-Saucedo P, Fernández-Prez M, Arniz Urrutia C. Patología venosa cerebral. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2007;9(73):4664-4673.
7. Hedlund, G. L. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatric Radiology*, 2012 43(2), 173-188.
8. Nomazulu Dlamini, et al. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am* 21 (2010) 511-527
9. Wasay, M., Et. al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: A Multicenter Cohort From the United States. *Journal of Child Neurology*, 2007,23(1), 26-31.
10. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017-1032.
11. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040.
12. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy J. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e438-e440.
13. Gulko E, Overby P, Ali S, Mehta H, Al-Mufti F, Gomes W. Vessel Wall Enhancement and Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with Acute Infarct and COVID-19 Infection. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;
14. Kihira, Shingo; Morgenstern, Peter F.; Raynes, Hillary; Naidich, Thomas P.; Belani, Puneet (2020). Fatal cerebral infarct in a child with COVID-19. *Pediatric Radiology*.
15. Cavalcanti D, et al. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(8):1370-1376.
16. Mao L, Jin H, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683.
17. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-882