

Trombosis cerebral neonatal y déficit de factor V de Leiden

E. Moliner Calderón, E. López Bernal, G. Ginovart Galiana, J. Nadal Amat y J. Cubells Riero

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 52-55)

Antecedentes

La trombosis venosa cerebral es un hallazgo neuropatológico infrecuente dentro del período neonatal. Es una patología poco descrita hasta el momento en el recién nacido, pero gracias al desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen, como la angiorresonancia, el número de casos descritos en la literatura es cada vez mayor.

Caso clínico

Recién nacido pretérmino de 35 semanas de gestación con enfermedad hipóxico-isquémica grave con afectación multiorgánica. En su segundo día de vida presenta hemorragia pulmonar grave secundaria a coagulopatía de consumo. Al tercer día de vida presenta convulsiones clónicas generalizadas que precisan tratamiento con diazepam en infusión continua. Se practica angiorresonancia que muestra oclusión de los senos venosos longitudinal y lateral derecho. Se practica estudio de hemostasia, detectándose mutación heterocigota R506Q para el factor V de coagulación.

Comentarios

La trombosis venosa cerebral se presenta clínicamente con depresión neurológica y convulsiones de manifestación precoz. El seno longitudinal es el vaso más frecuentemente implicado, afectándose en el 80% de los casos. Etiológicamente la trombosis venosa cerebral se ha relacionado con aquellas situaciones clínicas en las que se produce un incremento de la viscosidad sanguínea, que actúan como factores de riesgo que precipitan la formación de trombos. Sin embargo, varios estudios demuestran la presencia de alteraciones congénitas en el sistema fibrinolítico tales como defectos de antitrombina III, proteínas C y S y factor V de Leiden. Este último se encuentra con una elevada prevalencia en los sujetos con fenómenos trombóticos.

Palabras clave:

Recién nacido. Trombosis venosa cerebral. Factor V de Leiden.

NEONATAL CEREBRAL THROMBOSIS AND DEFICIT OF FACTOR V LEIDEN

Background

Cerebral venous thrombosis is an unusual disease in neonatal age. Increasing reports of this disorder had described since magnetic resonance angiography is used.

Case report

Newborn of appropriate size for gestational age was delivered at 35 weeks of gestation. Referred a severe hypoxic-ischemic disease with multisystemic affection. The second day of life presented disseminated intravascular coagulation with pulmonary bleeding. The third day, the infant developed seizures that required treatment with diazepam in continuous perfusion. MR angiography visualized superior sagittal and transvers sinus thrombosis. Coagulation study detected factor V Leiden.

Comments

Frequently venous cerebral thrombosis is presenting with lethargy and seizures. The most common vessels involved are sagittal and transvers sinus. It is described in association with exogenous risk factors that increase blood hyperviscosity and additional inherited coagulation disorders such as defects on antithrombin III, protein C and S and activate protein C resistance. The last defect has a high prevalence in subjects with thrombotic events.

Key words:

Newborn. Venous cerebral thrombosis. Factor V Leiden.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral es un proceso de baja incidencia tanto en la infancia como en el período neonatal. En los últimos años el número de diagnósticos ha aumentado por la aparición de la angiorresonancia, menos agresiva que la angiografía pero de una sensibilidad también elevada¹. Clásicamente se ha descrito asociado

Correspondencia: Dra. E. Moliner Calderón. Servicio de Pediatría. Neonatos. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Padre Claret, 167. 08026 Barcelona.

Recibido en junio de 1999.
Aceptado para su publicación en octubre de 1999.

a alteraciones congénitas del sistema fibrinolítico, como son los defectos de antitrombina III, proteína C y proteína S y homocistinemia¹⁻³, y recientemente a defectos estructurales del factor V, anomalía conocida como factor V de Leiden. Entre todos ellos el factor V de Leiden es el que con más frecuencia se ha encontrado asociado a episodios trombóticos en la población adulta. En cambio sólo existe un caso en la literatura de fenómenos trombóticos desencadenados por este defecto descrito en el período neonatal responsable de trombosis no cerebral.

A continuación describimos el caso de un recién nacido pretérmino con enfermedad trombótica cerebral y enfermedad hipóxico-isquémica con afección multiorgánica, en el que se detectó factor V de Leiden.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido pretérmino de 35 semanas de gestación que ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatales con el diagnóstico de enfermedad hipóxico-isquémica grave secundaria a sufrimiento fetal preparto.

Como antecedentes obstétricos destaca una tercera gestación controlada en una mujer de 33 años de edad con malos resultados obstétricos previos (2 abortos en el primer trimestre de gestación), serologías negativas y fumadora de 20 cigarrillos al día. En la semana 35 de gestación acude a urgencias de obstetricia porque desde hace 24 horas no percibe movimientos fetales. Se realiza registro del feto, que detecta bradicardia fetal intensa, por lo que se practica cesárea urgente y extracción del recién nacido. Nace un varón de 2.780 g y puntuación de APGAR de 1-6-8. Se practica reanimación del recién nacido mediante intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.

En su primer día de vida presenta afectación pulmonar grave compatible clínica y radiológicamente con enfermedad de membrana hialina grave. Se administra tratamiento con surfactante exógeno, mejorando el cuadro respiratorio. Presenta enfermedad hipóxico-isquémica con afectación multiorgánica, incluyendo depresión miocárdica que requiere tratamiento con fármacos vasoactivos, hemorragia pulmonar secundaria a coagulopatía por consumo, insuficiencia renal prerrenal y afectación neurológica con hipotonía generalizada y reflejos neonatales deprimidos. En su tercer día de vida presenta movimientos clónicos generalizados precisando diacepán en infusión continua. El estudio de hemostasia evidencia alargamiento en los tiempos de protrombina y trombina, así como disminución en los niveles de fibrinógeno y aumento de dímero D. El electroencefalograma muestra un patrón de *burst supresion*. La ecografía transfontanelar objetiva edema cerebral difuso, imágenes de hiperecogenicidad periventricular y hemorragia en núcleos de la base (fig. 1). La tomografía craneal con

Figura 1. Ecografía transfontanelar. Hiperecogenicidades periventriculares y hemorragia talámica.

Figura 2. Tomografía craneal. Defecto de repleción en el seno venoso longitudinal.

contraste refleja un defecto de repleción del seno venoso longitudinal (fig. 2). Se practica SPECT, apreciándose una disminución de la captación de isótopo a nivel cortical (fig. 3). La angiorresonancia cerebral es diagnóstica, confirmando la obstrucción de los senos venosos longitudinal y lateral derecho (fig. 4). Se completa estudio de coagulación que detecta mutación heterocigota R506Q del factor V compatible con factor V de Leiden. El estudio de coagulación practicado a los progenitores determina la misma mutación en la madre.

Figura 3. SPECT. Hipocaptación del isótopo radiactivo a nivel cortical.

Figura 4. RM angiografía. Obstrucción de los senos venosos cerebrales longitudinal y lateral derecho.

COMENTARIOS

Los fenómenos de trombosis vascular durante la infancia ofrecen una prevalencia de aproximadamente 2,5 casos por 100.000 niños⁴ y la mitad tienen lugar durante el período neonatal. Un 84% de los episodios de oclusión arterial cerebral en niños se presentan en el primer mes de vida. Los vasos venosos más frecuentemente implicados son la vena porta (9%), vena cava (11%), vena renal (8%), vena femoral (5,5%) y senos venosos cerebrales (41%). El seno venoso longitudinal se afecta en un 80% de casos de trombosis venosa cerebral y es el seno lateral el afectado en segundo lugar.

La presentación clínica de la enfermedad trombótica cerebral es variable, aunque casi siempre coinciden sig-

nos de depresión neurológica y convulsiones en un 60% de los casos³. La trombosis venosa cerebral debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de las convulsiones neonatales. Recientemente se ha descrito temblor cefálico como manifestación clínica en la afectación cerebelosa¹. En el niño mayor puede presentarse con fiebre, cefalea, convulsiones, hemiplejía y disartria, entre otras manifestaciones neurológicas^{2,3}.

En casos de sospecha clínica de trombosis venosa, debe confirmarse mediante técnicas de neuroimagen. La angiorresonancia es actualmente el método diagnóstico de elección en el recién nacido, por ser técnicamente más sencilla y con menor morbilidad comparada con la arteriografía.

La trombosis de los senos venosos cerebrales durante la infancia se ha relacionado etiológicamente con diferentes alteraciones clínicas como son cuadros de deshidratación, acidosis metabólica, sepsis, infecciones del sistema nervioso central, asfixia, cardiopatías congénitas cianosantes, poliglobulia, leucemia linfoblástica aguda, síndrome nefrótico y enfermedades del tejido conectivo entre otras entidades clínicas. Todas ellas dan lugar a un estado de hiperviscosidad sanguínea^{1,5,6}. En un 50% de los casos se han asociado defectos congénitos en el sistema de fibrinólisis. Los defectos mayormente implicados son déficit de antitrombina III, defectos de las proteínas C y S y recientemente resistencia a la activación de la proteína C (APCR), también llamado factor V de Leiden^{7,8}. Estos defectos posiblemente, por sí solos, no darían lugar a fenómenos trombóticos, pero al coincidir con otras situaciones favorecedoras (trauma, asfixia, sepsis, cirugía, catéteres centrales, neoplasias, quimioterapia, etc.) propician la presentación de trombosis. Varios estudios demuestran la asociación de factores de riesgo en un 60% de los casos analizados de trombosis arterial y en el 80% si la trombosis es venosa. Esta asociación es prácticamente constante cuando el defecto genético implicado es la APCR a factor V de Leiden.

El factor V de Leiden es el resultado de una mutación puntual del gen que codifica el factor V de la coagulación. Este gen se localiza en el brazo largo de cromosoma 18. La mutación específica que se produce es la situación del aminoácido arginina en posición 506 por glutamina (R506Q). Se transmite con herencia autosómica dominante. Su presencia impide que la proteína C sea activada por el factor V, interfiriendo de esta forma con la fibrinólisis y favoreciendo así la trombogénesis. La prevalencia de este defecto en la población general es del 1-5% para sujetos heterocigotos y del 0,04 para homocigotos. El factor V de Leiden es la causa más frecuentemente encontrada en los casos de trombofilia familiar. El riesgo de trombogénesis para sujetos homocigotos es 10 veces superior al de la población normal^{9,10}. Se halla presente en el 60% de los casos de trombosis venosa y en un 20% de éstos hay antecedentes familiares de fenómenos trombóticos. Es dos ve-

ces más frecuente en mujeres que en varones y la edad de presentación de trombosis se sitúa alrededor de los 30 años. En el 80% de los casos existen factores de riesgo asociados, lo que hace pensar que la trombofilia es un fenómeno dinámico y multifactorial. El riesgo de recurrencia es de un 50% y el intervalo libre es variable desde 9 meses hasta 25 años, con una media de 10 años. Las mujeres gestantes heterocigotas para APCR presentan hasta un 50% de episodios de trombosis, lo que plantea la descoagulación de estas pacientes durante la gestación.

Hay estudios realizados en la población adulta, y recientemente en niños, en relación al riesgo de trombogénesis en los portadores de factor V de Leiden, pero no en el período neonatal. Recientemente se ha descrito un caso en la literatura de un recién nacido que presentó un cuadro de púrpura neonatal fulminante y en el que se detectó una APCR o factor V de Leiden como único factor desencadenante¹¹. Aunque los fenómenos de trombosis en el período neonatal son poco frecuentes, y a pesar de que existan otros factores de riesgo asociados, siempre debe practicarse un correcto estudio de hemostasia para descartar una posible alteración congénita en el sistema de coagulación^{11,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich C, Cox Gill J, Wenick S, Konkol RJ. An unusual cause of cerebral venous thrombosis in a four years old child. *Stroke* 1993; 24: 603-605.
2. Nagaraja D, Verma A, Taly AB, Veerendra M, Jayakumar PN. Cerebrovascular disease in children. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 251-255.
3. Sagrera X, Raspall F, Sala P, Vila C, Campistol J. Temblor cefálico como manifestación de trombosis venosa cerebral neonatal. *An Esp Pediat* 1996; 45: 431-433.
4. Israels SJ, Seshia SS. Childhood stroke associated with protein C or S deficiency. *J Pediatr* 1987; 111: 562-564.
5. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebell SH, Phillips LD. Care records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-1997. *N Engl J Med* 1997; 336: 1439-1446.
6. Gross GP, Hathaway WE, McGaughey HR. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973; 82: 1004-1012.
7. Girolami A, Simioni P, Scarano L, Girolami B. Venous and arterial thrombophilia. *Haematologica* 1997; 82: 96-100.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocystinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-1782.
9. Samana MM, Simon D, Horellou MH, Trossaert M, Elalamy I, Conard J. Diagnosis and clinical characteristics of inherited activated protein C resistance. *Haemostas* 1996; 26: 315-330.
10. VanOerle R, Van Pampus L, Tans G, Rosing J, Hamuyák K. The clinical application of a new specific functional assay to detect the factor V Leiden mutation associated with activated protein C resistance. *AJCP* 1997; 107: 521-526.
11. Pipe SW, Schamaier AH, Nichols WC, Ginsburg D, Bozinsky ME, Castle V. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr* 1996; 128: 706-709.
12. Nowwak-Gottl U, Koch HG, Aschka I, Kohlhasse B, Kurlemann G. Resistance to activated protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *Br J Haematol* 1996; 92: 992-998.