

Múltiples factores de riesgo trombofílicos identificados en un lactante con accidente vascular cerebral

J. Neves^a, E. Costa^a, R. Branca^a, I. Carrilho^b, J. Barbot^a, C. Barbot^b

THE IDENTIFICATION OF MULTIPLE THROMBOPHILIC RISK FACTORS IN AN INFANT WITH CEREBROVASCULAR ACCIDENT

Summary. Introduction. Neonatal stroke (NNS) incidence appears to be increasing over the last years. This is believed to be a consequence of diagnostic accuracy rather than a real amplification of this entity. Nowadays, NNS incidence is estimated to be 1:4000 full newborns. Case report. Child with left middle cerebral artery territory infarction in which several thromboembolic risk factors were documented both in the child (neonatal sepsis and factor V Leiden) and his mother (lupus anticoagulant, pre-eclampsy and factor V Leiden). Conclusions. This case supports the increasing evidence in recent reports that association of multiple prothrombotic risk factors (maternal and foetal) is present in NNS genesis. This way the authors agree that wide prothrombotic study may be of crucial interest in identifying subjacent thrombophilic disease, even when an exogenous risk factor is present. [REV NEUROL 2005; 40: 479-81]

Key words. Factor V Leiden. Lupus anticoagulant. Neonatal stroke. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia del accidente vascular cerebral (AVC) neonatal ha aumentado de manera significativa durante los últimos años. Este hecho puede deberse no tanto a un aumento real del número de casos como a una mayor certeza en su diagnóstico. Actualmente, su incidencia se ha calculado en un caso por cada 4.000 nacimientos [1-4].

La etiología de esta entidad se había atribuido frecuentemente a un sufrimiento perinatal importante. Sin embargo, se ha descrito en la literatura un número creciente de factores de riesgo (FR) relacionados con el recién nacido, tales como: enfermedad cardiovascular, daño endotelial, enfermedades infecciosas, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades metabólicas y anomalías de la coagulación adquiridas o hereditarias. La presencia de patología materna (diabetes, abuso de drogas, etc.), así como el riesgo de embolización placentaria (envejecimiento placentario y presencia de algún factor trombofílico materno o fetal) pueden constituir también FR [5]. Se ha consensuado cada vez más que la génesis del AVC neonatal se debe a la interacción de múltiples FR, más que a la presencia aislada de cada uno de ellos [3,6,7].

Describimos el caso clínico de un lactante con AVC en el área de la arteria cerebral media izquierda, en el que se documentaron FR tromboembólicos, tanto en el niño (factor V de Leiden y sepsis neonatal) como en su madre (factor V de Leiden, lupus anticoagulante y preeclampsia).

CASO CLÍNICO

Los autores describen un caso clínico de AVC isquémico diagnosticado a los 12 meses. Se trata de un niño, actualmente de 25 meses de edad, de raza caucásica. Presenta como antecedentes personales una gestación cuyo control clínico no mostró complicaciones hasta la semana 36, momento en

Aceptado: 08.09.04.

^a Servicio de Hematología. ^b Servicio de Neuropediatría. Hospital de Crianças Maria Pia. Porto, Portugal.

Correspondencia: Dr. José Barbot. Serviço de Hematologia. Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia. Rua da Boavista, 827. 4050-111 Porto, Portugal. E-mail: hematologia@hmariapia.min-saude.pt

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

el que se inició un cuadro de preeclampsia que ocasionó el parto por cesárea una semana después. El índice de Apgar era de 8 a los 5 min; cabe señalar la presencia de abundante meconio. La antropometría en el nacimiento era adecuada a la edad gestacional. No se realizó un examen histopatológico de la placenta. Sufrió sepsis en el período neonatal inmediato, sin identificación del agente causal, y se trató con ampicilina y gentamicina, con una evolución favorable, sin necesidad de colocar catéter intraarterial y sin evidencia de señales neurológicas focales, motivo por el cual no se efectuó ecografía transfontanelar en ese período. En la historia familiar no se registraron datos que sugirieran la presencia de trombofilia.

A los 10 meses de edad se le dirigió a este hospital, al presentar disminución de la fuerza y la movilidad del miembro superior derecho, según la madre, desde el nacimiento. En aquel momento presentaba en el estudio neurológico una hemiparesia derecha de claro predominio braquial. Se le realizó una resonancia magnética cerebral, que reveló lesión encefaloclastica temporoparietal izquierda, dilatación *ex vacuo* del ventrículo homolateral y atrofia regional por reducción del espesor de la sustancia blanca (Fig. 1).

La evaluación realizada por Cardiología, que incluía un ecocardiograma, no mostró alteraciones. El estudio trombofílico efectuado, tanto en el niño como en su madre, incluyó tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de reptilasa, contenido de fibrinógeno, FVIIIc, proteínas C y S, lipoproteína (a), antitrombina III, homocisteína total, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípidicos (lupus anticoagulante y anticuerpos anticardiolipina y anti-β-2-glucoproteína I) y búsqueda de las mutaciones FVLeiden (G1691A), FII (G20210A) y del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (C677T). Este estudio mostró en el niño la presencia del factor V de Leiden en heterocigosis y en la madre la presencia del anticoagulante lúpico y del factor V de Leiden en heterocigosis (Tabla).

Se mantiene el control clínico en régimen ambulatorio y se integra en un programa de fisioterapia diaria al que presenta una respuesta favorable (ya no muestra negligencia en la mano derecha). El lenguaje no se ha afectado.

DISCUSIÓN

El momento en el que se produjo el AVC no está claro en nuestro paciente, ya que el diagnóstico no se realizó durante la fase aguda. La inexistencia de una referencia a un episodio neurológico agudo (déficit motor, convulsiones, etc.) hasta el momento en el que se realizó el diagnóstico, la inmadurez del sistema nervioso central del lactante, que no permite muchas veces la expresión clínica de una lesión cerebral, y la referencia de la madre a un déficit de la actividad motora derecha de identificación muy precoz (anterior a la lateralización), así como la ausencia de traumatismo durante el parto, nos lleva a suponer que el episodio agudo

sucedió en una fase muy precoz. Varias evidencias apuntan a que pudo haberse producido en el período neonatal o, incluso, antes. Por naturaleza, el feto y el recién nacido poseen una susceptibilidad aumentada a la trombosis (déficit fisiológico de los inhibidores de la coagulación, hiperviscosidad, policitemia, asfixia, etc.). Pero, además, la persistencia del foramen oval durante los primeros días de vida aumenta el riesgo de embolización de trombos de la circulación venosa hacia la arterial [5].

En la literatura existen referencias a AVC neonatales diagnosticados de manera precoz [8,9]. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes se encontraban ingresados por sepsis, prematuridad u otros motivos, por lo que se les había sometido a ecografías transfontanelares seriadas, lo que permitió la identificación del AVC, bien en el período de fase aguda, bien *a posteriori*, a través de la revisión retrospectiva de los exámenes ecográficos realizados [3].

La discusión de la etiología del AVC neonatal se centra todavía en el lugar en el que se produce el primer suceso trombótico. Si, por una parte, la posibilidad de que se produzca la trombosis placentaria con posterior embolización e infarto en el territorio arterial del recién nacido constituye una explicación válida y se ve apoyada por evidencias en la literatura, no se puede excluir de entrada la hipótesis de que el episodio trombótico se pueda producir en primer lugar en la región arterial fetal/neonatal [5].

La asociación entre enfermedad cerebrovascular y estados de hipercoagulabilidad se observó en varios estudios prospectivos en adultos y niños [3,6,7,10,11]. No obstante, en el período neonatal estos estudios son todavía muy escasos, especialmente los que hacen referencia a la presencia de FR maternos y fetales asociados. Los pocos trabajos existentes se refieren a casos clínicos o casuísticas pequeñas [2,3,7-9]. A pesar de ello, se está demostrando la asociación entre AVC neonatal y FR trombofílicos, especialmente el factor V de Leiden. Mercuri et al [7], en un estudio que incluía 24 casos de AVC neonatal, encontraron una prevalencia de los FR trombofílicos del 40%, y el FV Leiden y el aumento de la concentración de FVIIIc fueron los hallazgos más frecuentes. También se ha descrito la asociación entre FR trombofílicos maternos y la producción del AVC neonatal. Recientemente, Carrilho et al [4], en una investigación que incluía el estudio trombofílico realizado en 14 recién nacidos con AVC neonatal y en 12 de las respectivas madres, menciona la presencia de anticuerpos fosfolipídicos maternos como el factor trombótico predominante (58%). Esta asociación sólo se ha descrito anteriormente en unos casos clínicos esporádicos [12-14]. La presencia de factor V de Leiden se ha asociado a alteraciones obstetricofetales, básicamente preeclampsia, síndrome de HELLP, insuficiencia placentaria –como consecuencia de la trombosis placentaria–, parto prematuro y abortos repetitivos [5]. En nuestro caso, la madre presentaba factores que predisponían a la trombosis placentaria (factor

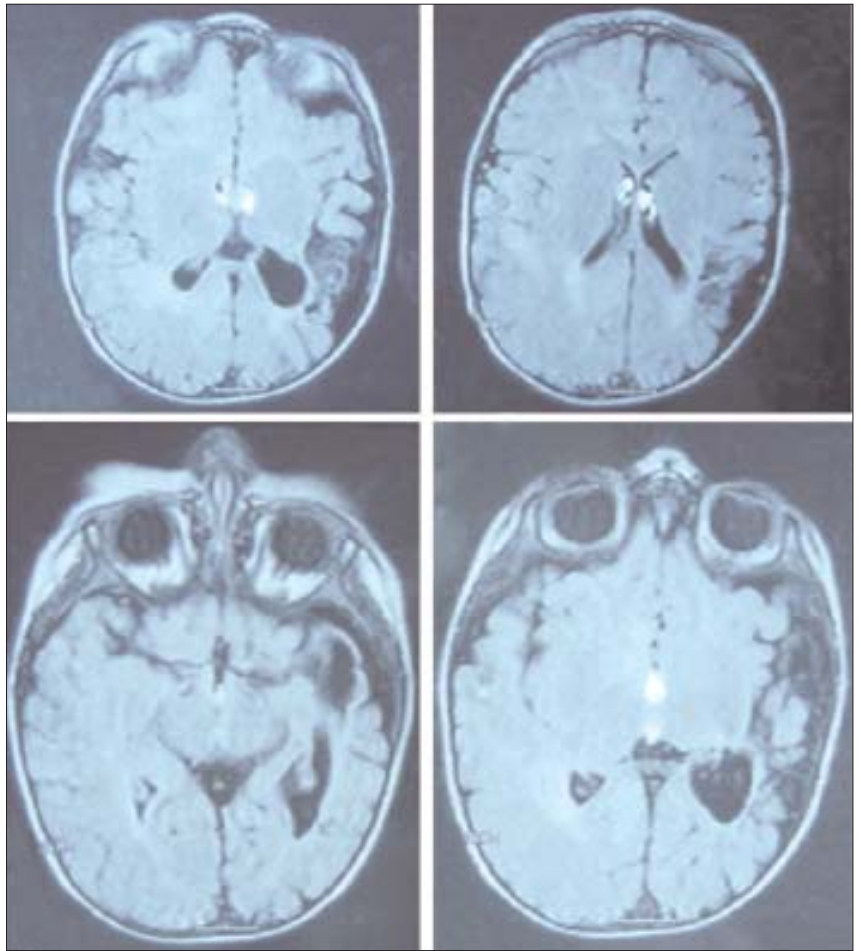


Figura 1. Resonancia magnética nuclear cerebral, con lesión encefaloclastica temporoparietal izquierda, dilatación *ex vacuo* del ventrículo homolateral y atrofia regional por reducción del espesor de la sustancia blanca.

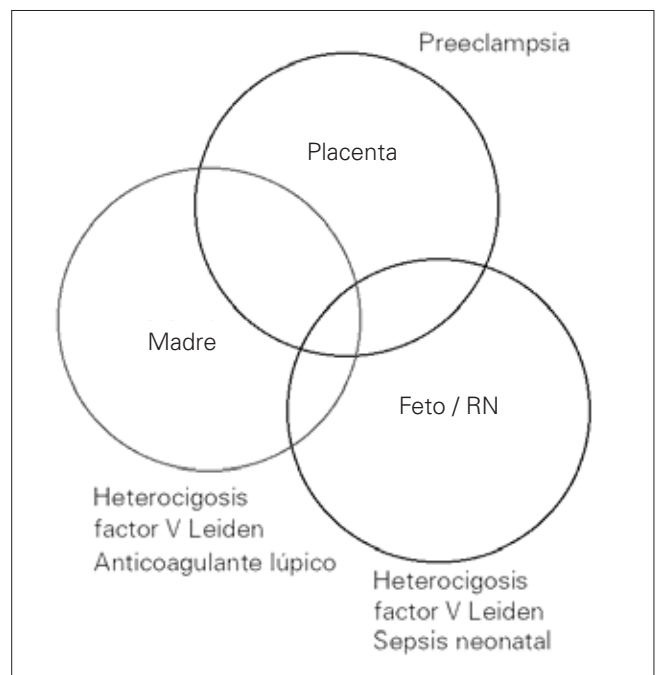


Figura 2. Esquema de los diferentes factores de riesgo identificados en nuestro caso y de sus probables interacciones.

Tabla. Factores de riesgo identificados.

	Niño	Madre
Intercurrencias en la gestación	–	Preeclampsia (38 semanas)
Intercurrencias posparto	Sepsis neonatal	–
Factor V de Leiden (G1691A)	+/-	+/-
Anticuerpos antifosfolípidicos	Negativo	Lupus anticoagulante

+/-: heterocigosis.

V de Leiden, preeclampsia y anticuerpos fosfolípidicos) y existía, por consiguiente, la posibilidad de microembolización de la circulación fetal. La presencia de factor V de Leiden fetal también se ha asociado a infartos en el área de los vasos placentarios fetales (Fig. 2).

En nuestro caso, las cuestiones relacionadas con el tratamiento de fase aguda no se tuvieron en cuenta, dado que las imágenes obtenidas en el momento del diagnóstico se encontra-

ban totalmente desarrolladas y eran de naturaleza permanente, por lo cual no aportaría ninguna ventaja la aplicación de una terapia anticoagulante.

La heterocigosis para el factor V de Leiden localizada constituye en este momento el único factor de riesgo presente en nuestro paciente, dado el carácter transitorio de los restantes; por ello, deberá tomarse en consideración, de acuerdo con lo que la terapéutica profiláctica dice al respecto, de manera similar a los déficit de proteína S, proteína C y antitrombina III [5,8,9], en el que ésta parece que sólo se justifica en situación de riesgo importante (cirugía, traumatismo, quimioterapia, etc.).

Con relación a la madre, la presencia de dos FR trombótico, así como el carácter de riesgo del propio embarazo en sí, justificará, a nuestro entender, la implantación de una terapia profiláctica con heparina en gestaciones futuras.

Parece existir una evidencia progresiva de que el AVC neonatal es el resultado de la asociación de FR trombótico originariamente maternos y/o del hijo. Entendemos que el caso presentado apoya esa evidencia. Sólo el estudio protrombótico completo tanto en la madre como en el niño podrá ayudar a aclarar su etiología.

BIBLIOGRAFÍA

- Cowan F, Mercuri E. Cerebral infarction in the newborn infant: review of the literature and personal experience. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 255-63.
- Koelfen W, Freuund M, Varnholt V. Neonatal stroke involving middle cerebral artery in term infants: clinical presentation, EEG and imaging studies, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 204-12.
- Harum KH, Hoon AH, Kato GJ, Casella JF, Breiter SN, Johnston MV. Homozygous factor V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 777-80.
- Carrilho I, Costa E, Barreirinho MS, Santos M, Barbot C, Barbot J. Prothrombotic study in full term neonates with arterial stroke. *Haematologica* 2001; 86: 16.
- Harum KH, Hoon AH, Casella JF. Factor V Leiden: a risk factor for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 781-5.
- Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke. *Stroke* 2003; 34: 2887-93.
- Mercuri E, Cowan F, Gupta G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001; 107: 1400-4.
- Ramenghi LA, Gill BJ, Tanner SF, Martínez D, Arthur R, Levene MI. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with factor V (Leiden) mutation. *Neuropediatrics* 2002; 33: 97-9.
- Broxterman KJ, Mathew P, Chicoine L. Left brachial artery thrombus, left axillary vein thrombus, and stroke in a neonate with factor V Leiden mutation. *J Pediatr Haematol Oncol* 2000; 22: 472-5.
- Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Bastos J, Sousa A, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatric Neurology* 2003; 28: 134-8.
- Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch H, Schuierer G, et al. Lioproteína (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678-82.
- Toschi V, Motta A, Castelli C, Paracchini ML, Zerbi D, Gibelli A. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemia of undetermined cause. *Stroke* 1998; 29: 1759-64.
- Tabbutt S, Griswold WR, Ogino MT, Mendoza AE, Allen JB, Reznik VM. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *J Perinatol* 1994; 14: 66-70.
- Ruffatti A, Dalla-Barba B, Del Ross T, Vettorato F, Rapizzi E, Tonello M, et al. Outcome of 55 newborns of antiphospholipid antibody positive mothers treated with calcium heparin during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 605-10.

MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO TROMBOFÍLICOS IDENTIFICADOS EN UN LACTANTE CON ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Resumen. Introducción. La frecuencia del accidente vascular cerebral (AVC) neonatal ha aumentado de manera significativa en los últimos años. Ello puede deberse no tanto a un aumento real del número de casos, como a una mayor certeza en su diagnóstico. Actualmente, su incidencia se ha calculado en un caso por cada 4.000 nacimientos. Caso clínico. Lactante con AVC en el área de la arteria cerebral media izquierda, del cual se disponía de información documentada sobre factores de riesgo (FR) tromboembólicos hereditarios y adquiridos, tanto en el niño (factor V de Leiden y sepsis neonatal) como en la madre (factor V de Leiden, lupus anticoagulante y preeclampsia). Conclusiones. Este caso apoya la evidencia, progresivamente observada en la literatura, de que el AVC neonatal es el resultado de una asociación de diversos FR trombótico (maternos y fetales). En este sentido, los autores consideran importante la investigación sistemática del niño y de su madre, teniendo en cuenta la identificación de una posible enfermedad trombofílica, incluso cuando se haya identificado un factor de riesgo exógeno. [REV NEUROL 2005; 40: 479-81] **Palabras clave.** Accidente vascular cerebral neonatal. Embarazo. Factor V de Leiden. Lupus anticoagulante.

MÚLTIPLOS FACTORES DE RISCO TROMBOFÍLICOS IDENTIFICADOS NUM LACTENTE COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Resumo. Introdução. A frequência do acidente vascular cerebral (AVC) neonatal tem vindo a aumentar significativamente nos últimos anos. Tal facto poderá dever-se não a um aumento real do número de casos, mas a uma maior acuidade no seu diagnóstico. Actualmente a sua incidência está calculada em 1 para 4.000 recém-nascidos de termo. Caso clínico. Lactente com AVC do território da artéria cerebral média esquerda em que foram documentados factores de risco tromboembólicos hereditários e adquiridos, tanto na criança (factor V de Leiden e sépsis neonatal) como na sua mãe (factor V de Leiden, lupus anticoagulante e pré-eclâmpsia). Conclusões. Este caso vem reforçar a evidência, que progressivamente se vem a instalar na literatura, de que o AVC neonatal resulta da associação de diversos factores de risco trombótico (maternos e fetais). Neste sentido, os autores consideram importante a investigação sistemática da criança e da sua mãe, tendo em vista a identificação de uma possível doença trombofílica, mesmo quando um factor de risco exógeno tenha sido identificado. [REV NEUROL 2005; 40: 479-81] **Palavras chave.** Acidente vascular cerebral neonatal. Factor V de Leiden. Gravidez. Lupus anticoagulante.