

M.D. Maldonado^a
O. Rodríguez^a
A. Palacios^a
J.C. Moreno^a
L.F. Casado^b
A. Sánchez-Dehesa^a

Hemorragia intraventricular fetal por factor V Leiden

295

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo. ^bServicio de Hematología. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo. España.

Correspondencia:

Dra. O. Rodríguez.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
Avda. Barber, s/n. 45000 Toledo. España.

Fecha de recepción: 2/7/03

Aceptado para su publicación: 2/4/04

Fetal intraventricular hemorrhage due to factor V Leiden

RESUMEN

Se presenta un caso de hemorragia intraventricular fetal, diagnosticada a las 28 semanas de gestación y debida a resistencia a la proteína C activada por factor V Leiden. Describimos los factores de riesgo maternos y fetales asociados a la HIV así como su evolución ecográfica.

PALABRAS CLAVE

Hemorragia intraventricular fetal. Factor V Leiden. Resistencia a la proteína C activada.

ABSTRACT

We present a case of fetal intraventricular hemorrhage diagnosed at week 28 of gestation. The cause was resistance to activated protein C due to factor V Leiden. We describe the maternal and fetal risk factors associated with intraventricular hemorrhage, as well as sonographic findings.

KEY WORDS

Fetal intraventricular hemorrhage. Factor V Leiden. Resistance to activated protein C.

INTRODUCCIÓN

Las posibles causas de la hemorragia intracraneal intraútero son: traumatismos, hipoxia, infección, defectos vasculares congénitos, discrasias sanguíneas, fármacos, complicaciones maternas del embarazo (preeclampsia, *abruptio placentae*, convulsiones), trombosis y/o vuelta del cordón umbilical y trombocitopenia autoinmune. La imagen ecográfica de la sangre es muy ecogénica, por lo tanto, si la sangre se localiza dentro del ventrículo o del parénquima cerebral, la hemorragia se puede diagnosticar en la vida fetal. Se desconoce la incidencia y la evolución de la hemorragia periventricular en la vida intrauterina, pero incluso en los grados más graves, aproximadamente el 45% de los recién nacidos tiene un desarrollo normal.

La resistencia a la proteína C activada (PCA) puede tener un origen congénito (90%) o adquirido. La

296 resistencia a la PCA de carácter adquirido puede observarse en la gestación, asociada a la toma de anticonceptivos orales o a la existencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Dentro de las formas congénitas, el factor V Leiden (FVL), de transmisión autosómica dominante, es la causa más común, responsable de aproximadamente el 95% de los casos de resistencia genética¹. La prevalencia del FVL en la población caucasiana es del 5%², y es muy infrecuente en las razas negra y asiática. En la mayoría de los casos el FVL resulta de la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 1691 del gen del factor V (*G1691A*), que ocasiona que el aminoácido arginina sea sustituido por glutamina en el residuo 506 de la proteína (Arg506Glu)³. Esta mutación frena la inactivación proteolítica del factor Va y disminuye la actividad del factor V como cofactor en la inactivación del factor VIIIa por la PCA. Ambos efectos incrementan el riesgo de trombosis. La heterocigosidad para esta mutación se asocia con un aumento de riesgo de trombosis de 5 a 10 veces, mientras que la homocigosidad está asociada con un aumento de entre 50 y 100 veces dicho riesgo².

En este artículo, describimos un caso de hemorragia intraventricular (HIV) diagnosticada intraútero con posible origen en una trombofilia congénita (FVL).

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años, secundigesta, sin antecedentes personales ni familiares de trombosis venosa, con antecedentes obstétricos: menarquia a los 12 años, TM 4/30 y un embarazo y parto normales, con serología TORCH (*Toxoplasma* + otros organismos + virus de la rubéola + citomegalovirus + herpes simple) negativa, grupo sanguíneo A, Rh positivo, O'Sullivan, bilirrubina y resto de parámetros analíticos dentro de la normalidad. La paciente cursa con un embarazo sin incidencias y con estudios ecográficos del primer y segundo trimestres sin hallazgos.

Acude a consulta a las 28 semanas de edad gestacional y se realiza una ecografía en la que se halla una HIV fetal en el lado izquierdo. El diámetro transverso del ventrículo lateral izquierdo mostraba una asimetría respecto al derecho (ventriculomegalia de 11 mm), con una imagen ecogénica irregular en su interior de 29 × 11 mm (fig. 1). Tres días más tar-



Figura 1. Hemorragia intraventricular.



Figura 2. Infarto hemorrágico periventricular.

de, la ecografía demostró una imagen hiperecogénica periventricular en el hemisferio cerebral izquierdo (infarto hemorrágico periventricular) de 42 × 10 mm (fig. 2). Esta imagen se transformó en quiste porencefálico residual de 22 × 11 mm (fig. 3) en el curso de 4 semanas, como consecuencia de la necrosis del parénquima cerebral. Las lesiones fueron monitorizadas ecográficamente desde su diagnóstico hasta el nacimiento del feto.

Se realizó cesárea electiva a las 38 semanas, nació un varón de 2.505 g de peso, 46 cm de talla y 32,5 cm de perímetro craneal. La adaptación posnatal fue normal con Apgar 9/10.



Figura 3. Quiste porencefálico.

La ecografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) posnatal mostraron el quiste porencefálico en el parénquima parietal izquierdo similar al de estudios ecográficos prenatales.

A los 4 meses, el lactante presentaba como única secuela una leve paresia de miembro superior derecho con desarrollo psicomotor normal.

En el puerperio se realizó un estudio de trombofilia, y se halló, tanto en la madre como en el neonato, resistencia a la PCA por FVL. El valor de la PCA-ratio (PCAr) fue de 1,7 (2,2-3,0). En el estudio genético del ADN se halló heterocigosidad para la mutación. El gen de la protrombina 20210 fue normal. El estudio familiar demostró dicha mutación en el padre y en la hermana de nuestra paciente.

DISCUSIÓN

La HIV fetal puede ocurrir espontáneamente o asociada a factores predisponentes fetales y/o maternos⁴. Entre las condiciones maternas que incrementan el riesgo de HIV se han descrito la trombocitopenia autoinmune e idiopática, la enfermedad de Von Willebrand, medicaciones (warfarina), abuso de drogas (cocaína), amniocentesis, traumatismos abdominales graves, colestasis y estados febriles. Los factores predisponentes fetales incluyen el déficit de factor X y factor V, tumores congénitos, transfusión feto-fetal y hemorragia fetomaterna⁴.

No se han descrito casos de HIV antes de las 23 semanas de gestación⁵. Esto se puede explicar por la embriogenia de la matriz germinal, que aunque muestra un incremento en su densidad capilar entre las 8 y 18 semanas de gestación, las conexiones vasculares entre ella y la red venosa subependimaria (lugar de la hemorragia en la HIV), no se presentan claramente hasta después de las 20 semanas.

Se había pensado que la HIV fetal tenía mecanismos etiopatogénicos similares a los implicados en la HIV neonatal, como son los cambios súbitos de presión sanguínea cerebral, que originan ruptura de capilares de la matriz germinal por asfixia perinatal. Sin embargo, los datos de la bibliografía nos llevan a pensar que la etiología en la mayoría de los casos de HIV prenatal es diferente, y se trata de una estasis vascular producida por la obstrucción venosa. Ésta y el infarto venoso cerebral se consideran los probables mecanismos patogénicos de la hemorragia parenquimatosa asociada con la HIV fetal⁶⁻⁸. La obstrucción venosa puede estar favorecida por el estado protrombótico de ciertas trombofilias, en nuestro caso por FVL.

Los hallazgos ecográficos asociados a HIV incluyen: incremento de la ecogenicidad intraventricular, varios grados de ventriculomegalia, ventriculomegalia unilateral e hidrocefalia obstructiva. Menos común es su aparición en asociación con otros tipos de hemorragias intracraneales (periventricular, subependimial o parenquimatosa)⁴. Otras veces, si el intervalo de tiempo entre la hemorragia y el estudio ecográfico es mayor, la hemorragia se reabsorbe y se encuentra un quiste porencefálico residual como consecuencia de la necrosis del parénquima cerebral⁹. Para el estudio de la HIV, se puede utilizar además de la ecografía, la RM, el Doppler y la angiografía¹⁰.

En cuanto al pronóstico, la HIV tiene mejor evolución que otras formas de hemorragia intracraneal, así, mientras las hemorragias parenquimatosas y subdurales están asociadas a un pronóstico grave en el 90% de los casos, la HIV sólo alcanza el 45%⁵.

Se ha descrito una clasificación de la hemorragia intraventricular fetal en función de los hallazgos ecográficos (grados I-III), con correlación clínica y pronóstica^{4,5}:

– Grado I: incluye lesiones intraventriculares limitadas a la matriz germinal o leve ventriculomegalia (ventrículo menor de 15 mm).

298

– Grado II: lo constituyen las lesiones focales parenquimatosas menores de 1 cm o ventriculomegalias severas (ventrículos mayores de 15 mm).

– Grado III: a este grado pertenecen las ventriculomegalias con infartos hemorrágicos periventriculares mayores de 1 cm. A medida que aumenta el grado, aumentan las secuelas graves y el porcentaje de muerte fetal o neonatal.

En nuestro caso se trataba de una ventriculomegalia leve con lesión parenquimatosa residual, de 22 mm, que afortunadamente no se derivó en grandes secuelas.

El diagnóstico de resistencia a la PCA por FVL se realiza en 2 pasos, primero un test de cribado determina la PCAR, y posteriormente, en las pacientes con resultados anormalmente disminuidos, se realiza el estudio de ADN mediante técnicas de PCR para confirmar el origen genético de dicha alteración. Se estima que el riesgo de desarrollar un episodio de tromboembolia a lo largo de la vida entre los pacientes afectados es de un 30%², y en la mitad de los casos se presenta asociado a otros factores de riesgo trombótico de carácter adquirido. Durante el embarazo, la presencia del FVL aumenta el riesgo de pérdidas fetales, crecimiento intrauterino retardado (CIR), preeclampsia, desprendimiento de placenta y prematuridad. Esto justificaría el cribado de las trombofilias hereditarias en mujeres que deseen embarazo y presenten antecedentes personales o familiares de trombosis venosa, antecedentes de 3 o más abortos, desprendimiento precoz de placenta, parto prematuro, CIR o preeclampsia.

Las mujeres con FVL u otra trombofilia hereditaria se deberían tratar durante el embarazo y las 6 semanas siguientes al parto con heparina de bajo peso molecular³. Lo racional para su utilización se basa en el supuesto de que las complicaciones obstétricas se asocian a trombosis placentarias y que, además, el porcentaje de recurrencia de estas complicaciones es alto, llegando a ser del 5-30%¹¹. Con este tratamiento evitaremos episodios de trombosis venosa materna e infartos placentarios, pero no podemos evitar los procesos trombóticos fetales por FVL fetal, puesto que la heparina no tiene efectos directos sobre el feto, y en nuestro caso la HIV hubiera sido inevitable.

Por otra parte, hay estudios cuyos resultados indican que ni la determinación universal a todas las gestantes ni la investigación en pacientes seleccionadas (con historia personal o familiar de trombosis), resultan indicadas en términos de coste-beneficio¹².

Un régimen profiláctico con heparina sería, heparina no fraccionada subcutánea 5.000 unidades cada 12 h durante el primer trimestre, incrementando de 2.500 a 5.000 unidades cada trimestre y manteniendo el valor de anti-Xa en 0,1-0,2 unidades/ml 6 h después de la inyección. Otra alternativa es la heparina de bajo peso molecular, cuya dosis se ajusta por el peso de la paciente y mantiene el factor anti-Xa en 0,1-0,2 unidades/ml 4 h después de la inyección¹³.

Así como estos regímenes de tratamiento materno están claros, no hay protocolos definidos para el diagnóstico de HIV antenatal, y sus opciones terapéuticas están limitadas al máximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casellas M. Trombofilias (hereditarias y adquiridas) y embarazo. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* 2003;37:9-46.
2. Bagán H, Casellas M, Sagalá J, Cerqueira MJ, Cabero L. RCIR y FV Leiden. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* 2003;37:50-3.
3. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
4. Sherer DM, Anyaegbunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol* 1998;15:431-9.
5. Vergani P, Strobelt N, Locatelli A, Paterlini G, Tagliabue P, Parravicini E, et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:536-42.
6. Petaja J, Hiltunen L, Fellman V. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia. *Pediatr Res* 2001;49:643-6.
7. Aronis S, Bouza H, Pergantou H, Kapsimalis Z, Platokouki H, Xanthou M. Prothrombotic factors in neonates with cerebral thrombosis and intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatr Suppl* 2002;438:87-91.

8. Groothuis A, Kleine M, Guid S. Intraventricular haemorrhage in utero. A case-report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;89:207-11.
9. Fusch C, Ozdoba C, Kuhn P, Durig P, Remonda L, Muller C, et al. Perinatal ultrasonography and magnetic resonance imaging findings en congenital hydrocephalus associated with fetal intraventricular hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:512-7.
10. Bombi I, Boguñá JM, Toll M, et al. Hemorragia intraventricular fetal debida a una púrpura trombocitopénica idiopática materna. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:497-9.
11. Roqué H, Paidas M, Rebarber A, Maturi J, O'Neill L, Kuczynski E, et al. There is no association between maternal thrombophilia and recurrent first-trimester loss. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:S15.
12. Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 2002;359:1919-20.
13. American College of Obstetrics and Gynecology. Clinical management guidelines for obstetrician-gynaecologists. ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2000;19:1-10.