

Trombosis del seno venoso cerebral asociada a meningitis neonatal

(Cerebral sinovenous thrombosis associated with neonatal meningitis)

Henry Sergio Carrillo Arteaga,* Rosa Carmen Martínez Juárez,* Miriam Anguiano Reséndiz,* Sonia Delgado Díaz,* Cecilia López Anacleto**

RESUMEN

Se reporta el caso de un neonato de 31 semanas de gestación y con peso de 1,551 g al que se le hace el diagnóstico de trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) asociado luego a meningitis bacteriana. Se relata el manejo y tratamiento que recibió durante 61 días de estancia en el hospital.

Palabras clave: Niños prematuros, trombosis del seno venoso cerebral, meningitis neonatal.

SUMMARY

A neonatal case of cerebral sinovenous thrombosis associated to bacterium meningitis is reported. Emphasis is done regard the management and treatment in the 61 days in the hospital.

Key words: Premature babies, cerebral sinovenous thrombosis, neonatal meningitis.

La trombosis de seno venoso cerebral (TSVC) en neonatos es un accidente cerebrovascular descrito por primera vez por Ribes en 1825.¹ Se presenta, sobre todo, cuando se conjuntan algunos factores de riesgo de la madre o del neonato con algunos factores que inducen a estados de hipercoagulabilidad que generan trombosis.^{2,3} Inicialmente fue una entidad poco reconocida y de pronóstico fatal, hasta que se contó con innovaciones técnicas como la resonancia magnética craneal y la angiorresonancia cerebral, lo que permitió cambiar algunos conceptos; ahora se piensa que es una enfermedad pocas veces diagnosticada.¹

Por otra parte, se sabe que la meningitis es causa frecuente de TSVC en países en vías de desarrollo⁴ y los gérmenes causales están frecuentemente relacionados con padecimientos infecciosos de la madre, pero pueden estar asociados a infección por gérmenes como el *Staphylococcus haemolyticus*, que induce un incremento de la

actividad de la cascada de la coagulación, con disminución de las proteínas anticoagulantes; esta bacteria, junto con la lesión vascular inflamatoria, conduce a un estado de hipercoagulabilidad que puede llevar a la formación de trombos.⁵ Aunque el pronóstico neurológico en los casos de meningitis asociada a TSVC es malo, a continuación se presenta el caso de un recién nacido pretérmino que ingresó a nuestro hospital, en el que se hizo el diagnóstico de trombosis de seno transverso derecho y meningitis por *Staphylococcus haemolyticus* cuya exploración neurológica a su egreso fue normal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido, de sexo femenino, producto de la gestación tres de una madre de 24 años, con el antecedente de un neonato previo fallecido a los ocho días de vida y otro producto perdido a los tres meses de la gestación. El control prenatal de su embarazo fue irregular y cursó con infección de vías urinarias desde el segundo trimestre de la gestación.

A su ingreso al hospital, con trabajo de parto efectivo que culminó en cesárea. Al nacer la niña presentó dificul-

* Médicos Neonatólogos.

** Jefe del Servicio.

tad respiratoria, por lo que fue intubada. Su Apgar fue de 5/8 y por la valoración con Ballard se estimó una edad gestacional de 31 semanas. Su peso al nacer fue de 1,552 g y su longitud fue de 37cm.

Se administró una dosis profiláctica de surfactante y se logró su extubación a las 12 horas, pasándola a CPAP nasal. Su evolución durante su estancia fue insidiosa, con eventos repetitivos de apnea y con leucopenia, por lo que se le inicia manejo con antimicrobiano (ampicilina y amikacina) y se le administra aminofilina. A las 48 horas se hace un ultrasonido transfontanelar, que se reporta normal. A los cuatro días de vida persistía con apneas: pese a contar con aminofilina a dosis terapéutica, por lo que se le indica nuevamente CPAP nasal.

Ante posibilidad de crisis convulsivas, cuando tenía 14 días de vida se hace un electroencefalograma que fue reportado anormal, iniciando su manejo con fenobarbital. Sin embargo, pese al anticonvulsivante continuó presentando lapsos de apnea, por lo que a los 18 días de vida nuevamente se le intuba por vía endotraqueal y dos días después se intenta extubarla sin éxito. Una radiografía del tórax reporta proceso neumónico, iniciando su manejo con cefotaxime y vancomicina. Se le hace punción lumbar que en el cultivo reporta la presencia de *Staphylococcus haemolyticus* sensible a la vancomicina y después de cuatro días de tratamiento el germe desaparece en el líquido cefalorraquídeo.

Una tomografía computada de cráneo, contrastada, mostró trombosis del seno transverso derecho (*Figura 1*). Se le solicita una determinación del factor V de Leiden y proteínas C, S y antitrombina III, las que resultan normales. Una angiorresonancia cerebral mostró aumento en la amplitud del espacio subaracnoideo, datos de proceso inflamatorio y/o infeccioso meníngeo y leptomeníngeo, y trombosis parcial del seno transverso derecho (*Figuras 2 y 3*). Con esta información se le inicia manejo con enoxaparina y se logró extubarla a los 23 días; no vuelve a presentar apneas y se retiró el oxígeno suplementario en forma gradual. Es egresada a los 61 días de vida sin datos de alteración neurológica clínicamente detectable a la exploración neurológica, para su seguimiento por neurología.

DISCUSIÓN

La incidencia de TSVC se estima en 2.6 casos por 100,000 recién nacidos⁶ y de los senos venosos afectados con mayor frecuencia es el seno sagital superior (58 a 80%), los senos transversos (54%) y el seno recto (25%) y las venas corticales cerebrales internas (10%).⁷⁻⁹ En cuanto a los factores de riesgo materno se encuentran estados de hipercoagulabilidad como en la preeclampsia y la diabetes mellitus, así como el uso de drogas, de taba-

co, alcohol, los anticonceptivos orales, y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos;¹⁰⁻¹³ también el parto vaginal, debido a que el modelaje extremo de la cabeza fetal puede lesionar los senos durales y favorecer la trombosis de éstos.⁷ En el recién nacido la TSVC se asocia con procesos de deshidratación, acidosis metabólica, sepsis, neuroinfecciones, asfixia, cardiopatías congénitas cianó-

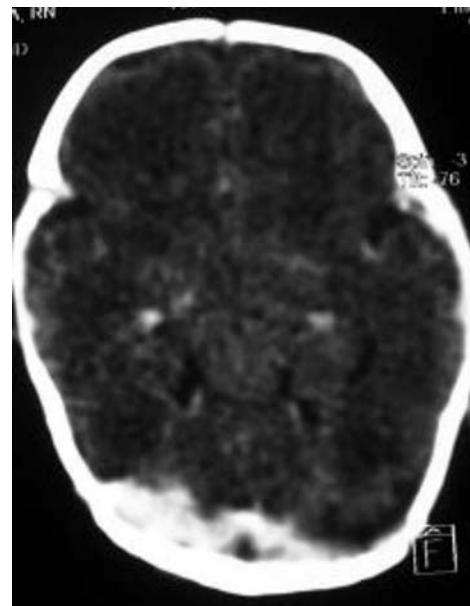


Figura 1. Tomografía computada de cráneo, con contraste, donde se observa defecto de repleción del seno transverso derecho.

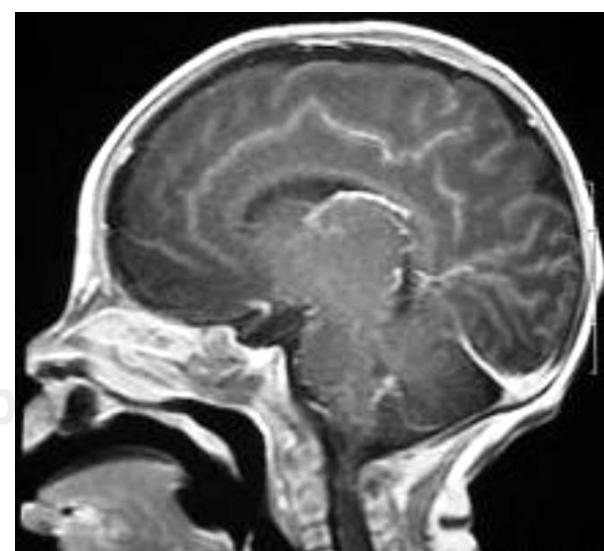


Figura 2. Imagen de resonancia magnética cerebral. Se aprecia obstrucción parcial en el flujo del seno transverso derecho.

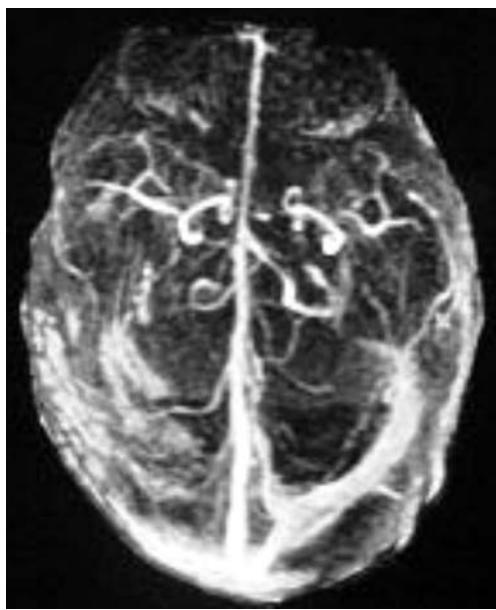


Figura 3. Angiorresonancia cerebral. Se evidencia obstrucción del seno transverso derecho que contrasta con el seno transverso izquierdo que se encuentra permeable.

genas, policitemia, leucemia linfoblástica aguda, síndrome nefrótico, collagenosis, vasculitis y el empleo de oxigenación con membrana extracorpórea.^{1,10,14} Sin embargo, la causa más frecuente (50%) se debe a defectos congénitos en el sistema de la fibrinólisis, que incluyen la mutación del gen de la protrombina [mutación del gen de la proteína G20210A], de la antitrombina, de la proteína C y S, la homocistinemia, disfibrinogenemia y la resistencia a la activación de la proteína C (APCR) también conocida como factor V de Leiden.^{14,15}

Todos estos defectos se asocian a hiperviscosidad sanguínea y posiblemente por sí solos, no darían lugar a fenómenos trombóticos, pero al combinarse con otros factores de riesgo de la madre y/o del neonato como trauma obstétrico, asfixia, coagulación intravascular diseminada, cirugía, catéteres centrales y otros más, propician la formación de trombos.^{7,14}

En cuanto a los signos clínicos más frecuentes en estos niños son: crisis convulsivas (72%), signos difusos como letargia, temblores, apnea (59%) y en raras ocasiones signos focales como hemiparesia (6%).⁷ Es por esta razón que la posibilidad de la TSVC se debe incluir entre las causas de crisis convulsivas en la etapa neonatal. La sospecha de este diagnóstico se debe confirmar por técnicas de neuroimagen y de ellas se solicitará TC de cráneo contrastada, sin embargo, la angiorresonancia es ahora el procedimiento de diagnóstico de elección en los recién nacidos.

Sesenta por ciento de los casos de TSVC se asocian a infartos parenquimatosos^{7,16} y en lo que respecta al mecanismo del infarto, éste comienza con obstrucción del seno, seguido de un aumento en la presión venosa de la región del cerebro que se ve afectada. La congestión venosa produce extravasación de fluidos y da lugar a edema cerebral focal y a hemorragias; el edema puede ser transitorio, cuando el flujo venoso se restablece; sin embargo, si perdura la obstrucción la presión sanguínea venosa rebasa la presión arterial y disminuye el aporte arterial a los tejidos produciendo el infarto isquémico de éstos. En los niños recién nacidos tres cuartas partes de estos infartos son hemorrágicos^{7,17} y en ellos uno de los pilares del tratamiento es la terapia anticoagulante, para prevenir la disseminación del coágulo y para disolverlo.⁷ En los neonatos se puede emplear terapia anticoagulante con heparina no fraccionada, a razón de 28 UI/kg/h, o heparina de bajo peso molecular a razón de 1.5 mg/kg cada 12 horas, seguido de heparina de bajo peso molecular o warfarina por 6 a 12 semanas.^{7,18}

Cabe mencionar que la terapia trombolítica directa por catéter, no está exenta de riesgos, por lo que no se recomienda como tratamiento de primera opción y sólo usarlo ante progresión del trombo y a pesar de la anticoagulación máxima.⁷ Los factores que influyen en el pronóstico de este accidente son la edad al momento de la TSVC, la rapidez con que se haga el diagnóstico, la extensión de la trombosis y la presencia de infarto venoso. Cuando la TSVC no se asocia a meningitis 58% de los recién nacidos tiene una evolución neurológica normal, 35% de ellos evoluciona con déficit neurológico leve, en 19% persisten las crisis convulsivas, 6% fallece y 8% puede tener recurrencias;⁷ si se presenta tal asociación el pronóstico neurológico empeora y las crisis convulsivas persisten en 25% de los niños, la parálisis cerebral se presenta en 8 y 83% tienen retraso en el desarrollo psicomotor de diverso grado en el seguimiento de éstos al año de edad.^{10,19}

El caso motivo de este reporte presentó sepsis y datos clínicos de neuroinfección, que son los principales factores etiológicos relacionados con el desarrollo de la trombosis del seno transverso derecho en neonatos; en este caso no hubo un factor de riesgo claramente identificado al nacer el niño o en la madre, que pudiera haber precipitado el desarrollo de la trombosis. Es pues importante comentar que el signo clínico más frecuente en este recién nacido fue la apnea recurrente como manifestación de la crisis convulsiva, por lo que en estos casos se deben solicitar los estudios de laboratorio correspondientes, incluyendo el estudio poligráfico del sueño, el electroencefalograma y el estudio del líquido cefalorraquídeo; ante la persistencia de síntomas neurológicos, es indispensable

solicitar estudios de neuroimagen, como tomografía computada, y en caso necesario la angiorresonancia para descartar malformaciones cerebrales o lesiones cerebro-vasculares.

La TSVC asociada a meningitis se encuentra en los recién nacidos con una frecuencia entre 7 y 10%.^{10,20} Los gérmenes más frecuentemente involucrados son la *Escherichia coli* y el Estreptococo y con menor frecuencia el virus herpes simple.²⁰ No fue posible encontrar reportes en la literatura de una asociación entre TSVC y meningitis por *Staphylococcus haemolyticus* en neonatos, pero se sabe que la respuesta inflamatoria por la infección da lugar a que se incremente la actividad de la cascada de coagulación, con destrucción de la antitrombina III y la proteína C que inhiben el proceso de la coagulación. Con la disminución de la concentración de estas proteínas se establece un estado de hipercoagulabilidad, lo que junto con la lesión vascular inflamatoria predispone a TSVC junto con la meningitis o después de ésta.^{5,10,21} No está claro si al iniciar el tratamiento, un curso precoz y agresivo puede ayudar a minimizar las manifestaciones neurológicas secundarias a la meningitis asociada a TSVC²¹ pero en este paciente la evolución neurológica fue favorable porque la trombosis del seno transverso derecho fue parcial y el diagnóstico y tratamiento se hicieron con relativa rapidez y no presentó infarto venoso; sin embargo, es recomendable que en los niños con TSVC se haga el seguimiento neurológico por alteraciones que pueden presentarse después de la etapa neonatal.

Referencias

1. Sánchez PJ, Espina RB, Valle SRN, Gutiérrez GA. Trombosis de los senos venosos cerebrales. *Medicine* 2003; 8: 4987-94.
2. Rich C, Cox G, Wenick S, Konkol RJ. An unusual case of cerebral venous thrombosis in a four years old child. *Stroke* 1993; 24: 603-5.
3. Gross GP, Hathaway WE, McGaughey HR. Hyperviscosity in the neonate. *J Pediatr* 1973; 82: 1004-12.
4. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880-4.
5. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system as risk factors for stroke in Saudi children. *Saudi Med J* 2006; 27: 41-52.
6. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knofler R, Kosch A, Kurnik K et al. Cerebral venous thrombosis in children: A multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-7.
7. Vargas DJ, Garáfalo GN, Barroso GE, Rojas ME, Novoa LLM. Las trombosis senovenosas en la infancia: clínica, diag-nóstico y tratamiento. (Monografía en Internet). La Habana: Instituto de Neurología y Neurocirugía; 2007; disponible en <http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol80>.
8. Huisman TA, Holzman D, Martin E, Willi UV. Cerebral venous thrombosis in childhood. *Eur Radiol* 2001; 11: 1760-5.
9. Kirkham F, deVeber G, Chan AK. Recurrent stroke: the role of prothrombotic disorders. *Ann Neurol* 2003; 54: S110.
10. Fitzgerald KC, Golomb MR. Neonatal arterial ischemic Stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis. *J Child Neurol* 2007; 22: 818-22.
11. Hunt RW, Badawi N, Laing S. Preeclampsia: a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis? *Pediatr Neurol* 2001; 25: 242-6.
12. Ferro JM. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 2002; 29: 231-9.
13. Bousser MG, Barnet HJ. Cerebral venous thrombosis. In: Barnett HJ, Mobra JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998: 623-47.
14. Moliner CE, López BE, Ginovart GG, Nadal AJ, Cubells RJ. Trombosis cerebral neonatal y déficit de factor V de Leiden. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 52-5.
15. Abrantes M, Lacerda AF, Abreu CR. Cerebral venous thrombosis in a neonate due to factor Leiden deficiency. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1143.
16. Shroff M, deVeber G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 115-38.
17. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the City of Dijon, France: a study of incidence a clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-8.
18. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *NEJM* 2001; 345: 417-23.
19. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 106: 477-82.
20. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405-9.
21. Ment LR, Ehrenkranz RA, Duncan CC. Bacterial meningitis as an etiology of perinatal cerebral infarction. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 276-9.

Correspondencia:

Dr. Henry Sergio Carrillo Arteaga.
UCIN, Hospital de Especialidades
de la Ciudad de México
«Dr. Belisario Domínguez» D.F.
Av. Tláhuac Núm. 4866.
Col. San Lorenzo Tezonco,
Iztapalapa 09790
México, D.F.
Teléfono: 58500026.
Fax: 58509002
E-mail: sercarrillo@yahoo.com.