

TRABAJO DE FIN DE GRADO



ESTUDIO DE SERIE DE CASOS
DE TROMBOFILIA PRIMARIA
EN PEDIATRÍA



SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HCUV. UNIDAD DE ONCOHEMATOLOGÍA INFANTIL.

AUTORES: IGNACIO ALDANA VILLAMAÑÁN Y
JORGE MONASTERIO BEL.

TUTOR: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA.

TRABAJO DE FIN DE GRADO: ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN PEDIATRÍA.

Autor: **Ignacio Aldana Villamañán y Jorge Monasterio Bel.** Alumnos de sexto curso de Medicina de la UVA.

Tutor: **Hermenegildo González García.** Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

RESUMEN

Objetivo: Estudio descriptivo de niños con trombofilia primaria, analizando en los niños con trombosis las formas de presentación, análisis de factores de trombofilia adquirida en el periodo neonatal y fuera de él. Estudio evolutivo de los pacientes diagnosticados.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de todos los pacientes que fueron diagnosticados trombofilia primaria en el periodo 1998-2017 en la consulta de hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Se describen la edad, el sexo, los motivos de derivación y el tipo de trombofilia detectada y se analizan los factores de trombofilia adquirida en los casos de trombosis.

Resultados: Fueron diagnosticados de trombofilia primaria 47 niños, 29 mujeres (61,7%) y 18 varones (38,3%), con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 5,5 años. Diez de los pacientes presentaron trombosis (21,3%), siendo el estudio familiar por trombofilia en la familia el motivo más frecuente de estudio (35 casos, 75,5%). Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 21 niños con trombosis y de ellos en 10 pacientes se encontró trombofilia primaria (47,6%). En los 35 niños sin trombosis como motivo de estudio predominó el Factor V de Leiden 21 casos (60%), seguidos de mutación de la protrombina G20210A en 5 casos (14,3%) y de déficit de proteína C en 5 casos (14,3%). Ninguno de los niños presentó episodios trombóticos evolutivos en los que no habían tenido ni nuevos episodios en los que presentaron trombosis. De los 10 casos de trombosis sólo 3 fueron Factor V Leiden (30%). En los casos de trombosis se describen y analizan, además de la trombofilia primaria encontrada, los factores de trombofilia adquirida y las patologías de base encontradas, siendo en el periodo neonatal las más frecuentes la hipoxia neonatal, prematuridad, sepsis y catéter central y fuera del periodo neonatal patologías de base significativas como el cáncer y su tratamiento, catéter central, infección, autoinmunidad, cardiopatía y anticoagulante lúpico.

Conclusiones: En nuestro Hospital se diagnostica una media de un caso al año de trombosis en población pediátrica (1/30.000). La trombofilia primaria está presente en el 47,6% de los niños que presentan trombosis. La trombofilia primaria aislada no es suficiente para que un niño presente trombosis, siendo muy frecuente en la infancia que se sumen varios factores de trombofilia adquirida y patología de base importante.

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Trombofilia primaria. Trombofilia adquirida. Infancia.

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de trombosis venosa en población pediátrica se estima en 1 por 100.000 niños. El factor adquirido más importante es el uso de un catéter venoso central (CVC), si bien se utiliza en patologías que por sí solas predisponen a la trombosis ¹⁻⁴. Aunque la incidencia del tromboembolismo (TE) en la edad pediátrica es considerablemente menor que en el adulto, actualmente es una realidad cotidiana y causa una importante morbimortalidad en los hospitales terciarios donde se tratan niños con patologías complejas y a menudo se asocian factores de riesgo adquiridos y hereditarios (tabla 1). Así por ejemplo el riesgo de trombosis se incrementa en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ^{2, 5} y los mecanismos que contribuyen son la administración de L-asparaginasa junto con prednisona ^{5, 6, 7} y la concurrencia de trombofilia primaria ^{5, 8} o alteraciones adquiridas, como la presencia de infección y de anticuerpos antifosfolípidos ⁹.

Una de las diferencias más notables con respecto al adulto es la rareza de la trombosis espontánea. Más del 80% de todos los procesos trombóticos durante la infancia se producen en niños enfermos o con factores predisponentes. Entre los factores de riesgo adquiridos, el catéter endovascular es el factor más importante (está presente en el 60% de los casos de trombosis en cualquier tramo de edad pediátrica y llega al 90% de los procesos TE neonatales)¹. Hay que tener en cuenta que el catéter venoso central (CVC) se coloca en niños enfermos, afectados de patologías importantes que por sí solas ya predisponen al TE, tales como septicemia, hipoxia neonatal, cáncer, trauma, cirugía, cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal, síndrome nefrótico o enfermedad inflamatoria intestinal crónica¹. La inmovilización, la corticoterapia y en los adolescentes el uso de contraceptivos, embarazo, obesidad y tabaquismo son también situaciones de riesgo protrombótico.

La disfibrinogenemia y el déficit de antitrombina fueron las primeras trombofilias hereditarias en ser descritas (1965)¹⁰, posteriormente en 1980-1981 se describieron el déficit de proteína C y S, respectivamente. En 1993 se conoció el fenotipo de la resistencia a proteína C activada¹¹ y en 1994 se descubre la mutación del factor V, que con más frecuencia la provoca (Factor V Leiden) y

que es la causa más común de trombofilia hereditaria. En 1996, se describe la mutación del gen de protrombina¹⁰.

Tabla 1: Factores generales de riesgo trombogénico hereditarios y adquiridos.

HEREDITARIOS
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Déficit de antitrombina III
Resistencia a la proteína C activada/Factor V Leiden
Mutación de la protrombina G20210A
Hiperhomocisteinemia: polimorfismo MTHFR
Elevación de lipoproteína a (Lpa)
Disfibrinogenemia
Hipoplasminogenemia
Elevación de F VIII C (adquirido con contribución genética variable)
Deficiencia de ADAMTS 13
Drepanocitosis
ADQUIRIDOS
Catéter endovascular
Infección/Sepsis/Varicela. Mastoiditis (*SNC)
Inmovilización
Cáncer (leucemia, tratamiento con L-asparaginasa)
Cirugía: ortopédica, cardiovascular (Fontan, fístulas, prótesis valvulares)
Cardiopatía congénita o adquirida (miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular, prótesis valvulares)
Traumatismo
Punciones lumbares y administración de quimioterapia intratecal (*SNC)
Nutrición parenteral total
Enfermedad renal. Síndrome nefrótico
Tratamiento hormonal (corticoides, estrógenos, anticonceptivos)
Síndrome antifosfolípídico (anticuerpos anticardiolipina, anti-β2GPI, AL)
Aumento de F VIII
Asfixia perinatal
Enfermedad vascular: vasculitis, displasias
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
Enfermedad reumática. Lupus eritematoso sistémico
Diabetes mellitus
Trombocitopenia inducida por heparina de tipo 2
Trasplante de médula ósea, hepático, renal, cardiaco
Fallo hepático
Shock, hipovolemia, deshidratación
Obesidad
Hiperlipemia familiar
Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome hemolítico-urémico

*SNC: Factores más específicos de trombosis del sistema nervioso central. anti-β2GPI: anticuerpos frente a β2 glicoproteína I. AL: anticoagulante lúpico.

Resistencia proteína C activada

El factor V es una glicoproteína de 2.196 aminoácidos, que se organiza en varios dominios (A1-A2-B-A3-C1-C2). La proteína C activa, actúa sobre el factor V activado. La alteración genética más frecuente relacionada con la resistencia a la proteína C activada corresponde a la sustitución de una adenina por una guanina en el nucleótido 1691 del factor V (G1691A), que causa que se sustituya una arginina por una glutamina en el residuo 506 de la proteína factor V, la proteína resultante de este cambio se conoce como Factor V Leiden¹⁰. Esta mutación determina que la inactivación del factor V, por la proteína C activada, sea mucho más lenta, determinando una mayor producción de trombina. El tipo de herencia de esta alteración es autosómico dominante, los heterocigotos tienen 5-10 veces más riesgo de sufrir un episodio de trombosis venosa que la población general, y los homocigotos tienen 91 veces más riesgo¹².

Más recientemente se han descrito 2 nuevas mutaciones, de menor prevalencia, en pacientes con trombosis venosa, la primera (Cambridge) consiste en una transición de guanina por citosina en el nucleótido 1091, el cual es responsable de la sustitución del aminoácido arginina por treonina en la posición 306. La segunda (Hong Kong) en la transición de arginina por guanina en el nucleótido en posición 1090, en el exón 7 del gen del factor V, produciéndose esta vez el cambio de aminoácido arginina por glicina en la posición 306¹².

La frecuencia de la RCPa varía de un 3-6% en población sana, existiendo diferencias raciales en la prevalencia (caucásicos 5,27%; hispanos 2,27%; nativos americanos 1,25%; afroamericanos 1,23%; asiáticos 0,45%) y se encuentra hasta en un 20% de la población que ha presentado un evento tromboembólico^{10,11}.

Mutación del gen de protrombina (factor II)

La protrombina es codificada por un gen que se ubica en el cromosoma 11, la mutación del gen de protrombina consiste en el cambio de la guanina por adenosina en el nucleótido 20210 (G20210A). Esto genera elevación de la concentración de protrombina circulante, efecto que promueve la generación de trombina e impide la inactivación del factor V activado por la proteína C. Esta mutación se presenta en el 2-5% de la población general¹³ y en

aproximadamente el 16% de la población con antecedentes tromboembólicos. La mutación G20210A aumenta 3 veces el riesgo tromboembólico para el primer evento y más de 5 veces para pacientes con eventos tromboembólicos repetidos. La incidencia anual de trombosis es de 0,55% en población general¹³.

Déficit de proteína C

La proteína C corresponde a una glicoproteína de síntesis hepática, dependiente de vitamina K, precursor de proteína C activada, el cual modula la generación de trombina al inactivar el factor V y VIII activados^{10, 12}. Se han descrito más de 161 diferentes mutaciones responsables de este déficit, el cual es de herencia autosómica dominante. La presentación homocigota es muy rara y se asocia a graves eventos trombóticos de aparición neonatal (púrpura fulminante)¹⁰. Hay dos tipos de déficit de proteína C, el tipo I, más común, es producto de la síntesis reducida de la proteína C, la cual funcionalmente normal, pero se encuentra en concentraciones bajas. El tipo II, es caracterizado por la síntesis de una proteína C no funcional¹². La frecuencia de déficit de proteína C es de 0,2-0,4% en población general y de 3 a 5% en pacientes con antecedentes trombóticos ^{10,12}.

Déficit de proteína S

Glicoproteína plasmática, dependiente de vitamina K, producida por hígado, endotelio, megacariocitos y células de Leydig. Esta glicoproteína tiene una función clave, ya que la proteína C inactiva al factor Va y VIIIa en presencia de proteína S libre y fosfolípidos. La proteína S libre por si misma tiene acción anticoagulante al inhibir el complejo protrombinasa (factor Xa, factor Va, y fosfolípidos) el cual convierte protrombina en trombina e inhibe la conversión de factor X a factor Xa ¹⁰. Se han descrito al menos 131 mutaciones diferentes responsables de este déficit autosómico dominante. Existen 3 tipos de déficit de proteína S; el tipo I que se caracteriza por niveles bajo de proteína S libre y total. El tipo II se caracteriza, por niveles normales de proteína S, pero incapaz de realizar su acción como cofactor de la proteína C. El tipo III, se caracteriza por niveles normales de proteína S total, pero disminución de la concentración de proteína S libre ¹². La frecuencia de este déficit es de 0,1% en la población general y de 1 a 4% en población con antecedentes trombóticos ^{10, 13}.

Déficit de antitrombina III (AT III)

Glucoproteína de síntesis hepática, principal inhibidor de la trombina y de los factores X, IX, XI mediante la formación de un complejo irreversible. Más de 127 mutaciones son responsables de este déficit, su herencia es autosómico dominante y su presencia en forma homocigota es incompatible con la vida, a menos que corresponda al tipo II de déficit y esté comprometido el sitio de unión a heparina, en el cual la susceptibilidad de trombosis venosa es indistinguible de las personas con déficit heterocigoto de antitrombina ^{10,12, 14}. Se clasifica en dos tipos; tipo I, niveles plasmáticos bajos, pero con proteína normofuncionante y tipo II, niveles plasmáticos normales con proteína disfuncional ^{10, 12}. La prevalencia del déficit de antitrombina es baja, variando de 1/600 a 1/5000 en la población general y cerca del 1% en pacientes con antecedentes de eventos tromboticos, sin embargo, es la trombofilia hereditaria con mayor potencia trombogénica, ya que la posibilidad de presentar un episodio trombotico en la vida es de un 50% ¹³, y la posibilidad de recurrencia se acerca al 70% ¹⁰. La incidencia anual de trombosis en la población general es de 0,87-1,6% ¹⁰.

Hiperhomocisteinemia (HHC)

La homocisteína es un aminoácido intermediario en el metabolismo de la metionina, el cual es un aminoácido esencial. Existen situaciones adquiridas (déficit vitamina B6, B12, déficit de ácido fólico, hipotiroidismo, fallo renal, tabaquismo y envejecimiento) y congénitas asociadas a hiperhomocisteinemia. Se han descrito 2 mutaciones, la primera corresponde a una mutación del gen de la Cistationina B-sintetasa (CBS), la que corresponde una sustitución de timina por citosina a nivel del nucleótido 833. La Homocistinuria es una patología de herencia autosómica recesiva causada por la alteración genética homocigoto de CBS, que conduce a niveles muy altos de homocisteína, dando lugar a un síndrome caracterizado por retardo mental, anormalidades esqueléticas, arterioesclerosis prematura y trombosis ^{10, 14}. La segunda es la mutación C677T del gen de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), en la cual hay una modificación del aminoácido citosina por timina en el nucleótido 677. El mecanismo trombotico mediante el cual la HHC causa daño, no es completamente conocido, sin embargo, se sabe que causa daño vascular al interferir con el metabolismo oxidativo endotelial, aumenta la producción de

tromboxano, favorece agregación plaquetaria, antagoniza la acción de óxido nítrico, inhibe acción de proteína C y trombomodulina y activa el factor XII. La homocistinuria homocigota, se asocia a una alta tasa de trombosis tanto arterial como venosa, cerca de 50% a los 30 años ¹⁰.

Defectos del fibrinógeno. Disfibrinogenemia.

El fibrinógeno es una molécula grande, formada por dos mitades idénticas, cada una compuesta de tres cadenas de proteínas (A alfa, B beta, y gama). Los genes de estas proteínas están ubicados en el cromosoma 4. La trombina escinde al fibrinógeno con la liberación de los fibrinopéptidos A y B, produciendo un monómero de fibrina que luego se polimeriza y se estabiliza por la acción del factor XIII. El fibrinógeno también desempeña un papel en la agregación plaquetaria normal. Las anomalías del fibrinógeno pueden ser por ausencia de fibrinógeno: afibrinogenemia; por nivel reducido de fibrinógeno, con estructura normal: hipofibrinogenemia; y fibrinógeno estructuralmente anormal: disfibrinogenemia. El cuadro clínico de la disfibrinogenemia es muy variable. En una recopilación de 250 casos se informó de hemorragia en el 26%, trombosis en el 21%, y ausencia de síntomas en el 53%. Un análisis de pacientes con disfibrinogenemia y trombosis demostró una relación inequívoca de la trombosis con 26 mutaciones diferentes¹⁴.

OBJETIVOS

El objetivo general es realizar un estudio descriptivo y analítico de las formas de presentación, evolución y complicaciones de los pacientes pediátricos diagnosticados de Trombofilia Primaria en nuestro hospital.

Objetivos específicos:

1. Aportar la prevalencia de trombosis y trombofilia primaria en una Unidad de Oncohematología Infantil.
2. Determinar las formas clínicas más frecuentes de presentación de Trombofilia primaria en nuestro medio.
3. Establecer la frecuencia de trombosis al diagnóstico y evolutiva de los niños diagnosticados.
4. Describir los casos de trombosis asociados a los factores de trombofilia primaria encontrados, analizando además los factores de trombofilia

adquirida que pudieran haber contribuido, en cada caso, al desarrollo de la trombosis o isquemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una **serie de casos clínicos** consecutivos. A través de las historias clínicas se obtuvo información de los pacientes menores de 15 años que fueron diagnosticados por primera vez de Trombofilia Primaria durante los años 1998 hasta 2017 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. Además, se contabilizaron todos los casos de trombosis en edad pediátrica asociada o no a trombofilia primaria durante el periodo de estudio.

Se analizan las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, motivo de diagnóstico, antecedentes familiares de trombosis, antecedentes personales de trombosis, eventos trombóticos desde el diagnóstico, supervivencia y secuelas. Se consideraron grupos de edad al diagnóstico: 0-3, 3-6, 6-9, 9-12 y 12-15 años.

Las variables cuantitativas se expresan usando la mediana y el rango y las cualitativas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las diferencias de proporciones se estimaron mediante la prueba de Chi². El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 15.0 y el nivel de significación establecido de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

El acceso a la información clínica, en este caso con fines docentes o de investigación, correspondió únicamente al Tutor/Profesor Asociado en el Centro Sanitario. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del área este de Valladolid en febrero de 2018: PI 18-947 TFG (ANEXO 1).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, últimos 20 años, se han diagnosticado de trombofilia primaria 47 niños, 29 mujeres (61,7%) y 18 varones (38,3%), con una mediana de edad decimal al diagnóstico de 5,5 años (rango: 0,25-13,5). En la figura 1 se muestra la distribución de los casos por grupos de edad al diagnóstico. El diagnóstico se realizó en niños menores de 7 años en 25 casos (53,2%) y en 37 casos (78,7%) en menores de 10 años.

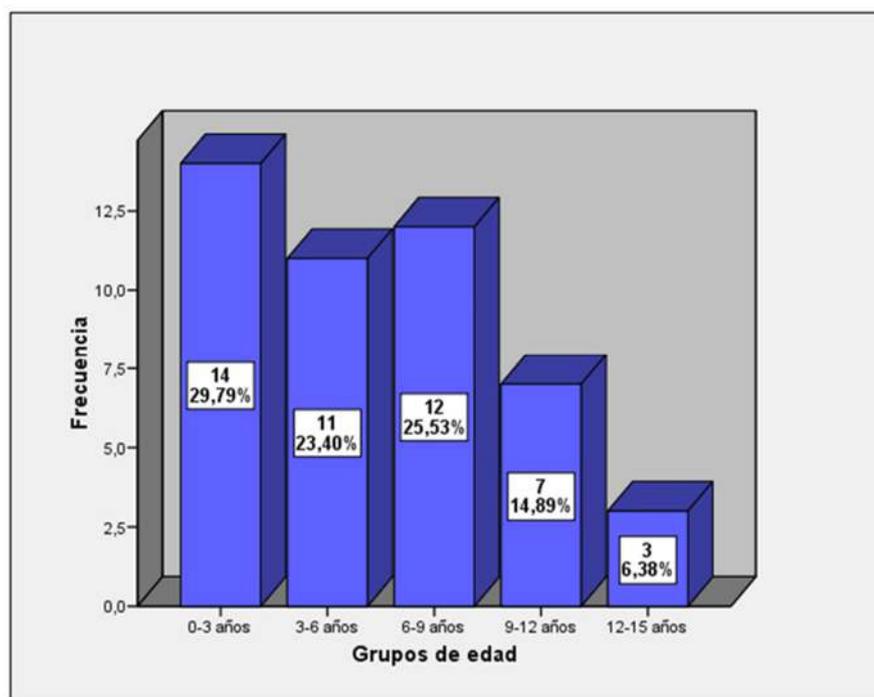


Figura 1: Distribución de frecuencias de los casos en los grupos de edad al diagnóstico.

Los motivos del estudio fueron el estudio familiar por trombofilia en la familia en 35 casos (75,5%), estudio por trombosis en el paciente en 10 casos (21,3%), estudio por Leucemia en tratamiento en 1 caso (2,1%) y estudio por Púrpura de Schölein-Henoch atípica en 1 caso (2,1%). Durante el periodo de estudio se diagnosticaron niños con trombosis en 21 casos y en todos ellos se estudiaron factores de trombofilia primaria que fue positiva en los 10 pacientes de la serie (47,6%).

Los tipos de trombofilia hereditaria encontrados fueron: 26 casos de Factor V de Leiden (55,3%), 8 con mutación de la protrombina (P G20210A) (17%), 7 con

déficit de proteína C (14,9%), 1 déficit de proteína S, 1 caso de polimorfismo MTHFR en homocigosis (2,1%), 1 caso de elevación congénita de factor VIII (2,1%) y 3 casos mixtos (6,38%): 1 *paciente con FV L+ P G20210A + Déficit de PS* y 2 *pacientes con FV Leiden + P G20210A*. No se diagnosticó ningún caso de déficit de antitrombina III congénito.

En la Tabla 2 se muestra la distribución de los casos de acuerdo a los motivos del estudio y el factor de trombofilia encontrado. El estudio se realizó por antecedente familiar de trombofilia en 35 pacientes, predominando entonces los casos de Factor V de Leiden con 21 casos (60%), seguidos de mutación de la protrombina G20210A en 5 casos (14,3%) y de déficit de proteína C en 5 casos (14,3%). De los 10 casos de trombosis sólo 3 fueron por Factor V Leiden (30%), 3 por de mutación de la protrombina G20210A (30%), 2 por déficit de proteína C (20%), sin diferencia estadísticamente significativas.

Tabla 2: Distribución de los casos según los motivos del estudio y los factores de trombofilia diagnosticados.

	FV L	P G20210A	D PC	D PS	A FVIII	MTHFR	Mixto	Total
n	26	8	7	1	1	1	3	47
Estudio familiar	21	5	5	1	0	0	3	35
Trombosis en paciente	3	3	2	0	1	1	0	10
Terapia oncológica	1	0	0	0	0	0	0	1
Púrpura de Schölein-Henoch	1	0	0	0	0	0	0	1

FV L: factor V Leiden. **PG20210A:** Mutación en gen de protrombina. **D PC:** Déficit de proteína C. **D PS:** Déficit de proteína S. **A FVIII:** Aumento tasas de factor VIII. **MTHFR:** Mutación homocigota en el gen de enzima metilentetrahidrofolato reductasa. **Mixto:** 3 casos: 1 *paciente con FV L+ P G20210A + Déficit de PS* y 2 *pacientes con FV Leiden + P G20210A*.

Presentaron antecedentes familiares de trombosis 30 (63,8%) de los 47 pacientes estudiados. De los 37 paciente que no presentaron trombosis, 28 (75,7%) tenían antecedentes familiares de trombosis, mientras que, de los 10

paciente con trombosis, solamente 2 (20%) presentó antecedentes familiares de trombosis ($p = 0,002$) (figura 2).

Los antecedentes familiares de trombosis, encontrados en 30 de los casos, consistieron en:

- Trombosis venosa profunda (TVP) aislada a edad temprana en 20 casos (66,7%).
- Tromboembolismo pulmonar (TEP) en 5 casos (16,7%).
- Asociación de TVP y TEP en 3 casos (10%).
- Abortos de repetición en 1 caso (3,3%).
- Accidente vascular isquémico en edad precoz en 1 caso (3,3%).

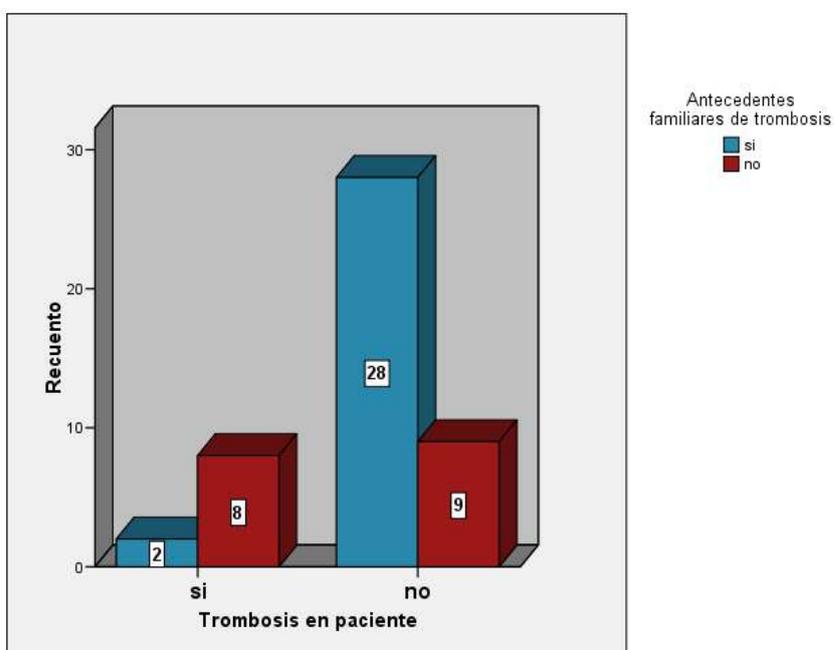


Figura 2: Diferencia de antecedentes familiares de trombosis entre pacientes con trombosis y los que no presentaron trombosis.

Durante el periodo de estudio presentaron trombosis 21 niños, de los cuales todos fueron estudiados para detectar trombofilia primaria y se encontró en los 10 casos de la serie de trombofilia que se presenta (47,61%). De los 21 niños totales con trombosis 12 correspondieron a casos neonatales (57%) y 9 fuera del periodo neonatal. Los diez casos de trombosis asociados a trombofilia correspondieron a 6 casos neonatales y 4 casos fuera del periodo neonatal.

La descripción de los 6 CASOS NEONATALES fue:

- **Dos de los casos neonatales** se presentaron como **infarto cerebral isquémico perinatal** en contexto de “encefalopatía hipóxico-isquémica” pre o perinatal. Se trata de recién nacidos a término con hipoxia pre o perinatal con síntomas neurológicos desde el nacimiento, en ambos casos hemiparesia de una extremidad, en los que se evidenció por resonancia magnética el infarto cerebral. Por tanto, en ambos, la hipoxia pre-perinatal fue factor de riesgo no hereditario asociado. Uno de los casos presentó como único factor de trombofilia hereditaria la elevación de Factor VIII, situación compartida con el padre y en la evolución no ha presentado nuevos eventos trombóticos después de 6,5 años de evolución. El diagnóstico se realizó a los 6 meses de edad presentando niveles de Factor VIII superiores a 200% en varias determinaciones. Se trató profilácticamente con ácido acetil salicílico hasta el año de edad en que descendieron los niveles de Factor VIII hasta 130%. En el segundo caso de infarto neonatal isquémico con hemiparesia se encontró como único factor de trombofilia el factor V Leiden, detectándose en rama materna en el estudio familiar. El diagnóstico se realizó a los 12 meses. No precisó tratamiento y no ha presentado nuevos eventos trombóticos después de 12 meses de evolución. Otro de los casos neonatales también presentó **infarto cerebral neonatal**, pero en este caso el contexto fue tras una **intervención quirúrgica por cardiopatía congénita de Coartación de Aorta**. En este caso se encontró el Factor V Leiden y en el estudio familiar positivo en el padre. Además de la trombofilia primaria presentó varios factores adquiridos de trombofilia como la propia cardiopatía, la cirugía cardíaca y la utilización de catéter endovascular. Se trató con heparina de bajo peso molecular durante 3 meses. En la evolución la paciente fue diagnosticada de **Síndrome de DiGeorge** con delección 22q11.2., presenta retraso cognitivo, sin secuelas motoras. No ha precisado tratamiento anticoagulante ni antiagregante posterior y no ha presentado nuevos eventos trombóticos después de 4 años y 7 meses.
- Otro de los casos neonatales se presentó como una **púrpura fulminante neonatal** en el contexto de **sepsis neonatal y prematuridad** (figura 3). El niño evolucionó bien con tratamiento antibiótico, precisando varias administraciones de plasma por coagulopatía. En el estudio de trombofilia posterior, al año de edad, presentó tasas de proteína C coagulante y funcional en límites bajos de la

normalidad (45%). No precisó otros tratamientos, no presentó secuelas y no ha presentados eventos trombóticos evolutivos después de 4 años y 6 meses de evolución.



Figura 3: Púrpura fulminante neonatal, asociada a sepsis neonatal, prematuridad y déficit de proteína C coagulante.

- Otro de los casos neonatales se trató del hallazgo en ecografía cardiaca de un **trombo mural en aurícula derecha**. La paciente fue *prematura* y precisó de *cateterización umbilical ingresada desde el nacimiento en UCI Pediátrica por hipotonía generalizada*, siendo diagnosticada posteriormente de **enfermedad de Steiner congénita**. Presentó **Factor V de Leiden** como trombofilia primaria y precisó de heparina de bajo peso molecular durante tres meses, resolviéndose el trombo auricular. No ha precisado nuevos tratamientos hematológicos y ha evolucionado sin nuevos eventos trombóticos, persistiendo la clínica neurológica de base.

- El sexto y último caso neonatal se presentó como **trombosis de seno venoso longitudinal en el sexto día de vida**, en el contexto de **encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y prematuridad, catéter endovascular y poliglobulia**, como factores adquiridos de trombofilia. El factor congénito de trombofilia encontrado fue déficit de proteína C coagulante y funcional (40%). Recibió tratamiento con Heparina de bajo peso molecular durante 6 meses, con recanalización del seno venosos longitudinal completa en dos meses. Presentó varias crisis convulsivas neonatales y posteriormente evolución neurológica favorable, sin secuelas motoras ni nuevos eventos trombóticos, después de 3 años y cuatro meses.

La descripción de los 4 CASOS NO NEONATALES fue:

- Un caso de **trombosis masiva de senos venosos cerebrales en niña en tratamiento por leucemia linfoblástica aguda**. Se trata de una niña de 7 años que desarrolla la trombosis masiva de senos venosos cerebrales (figuras 4 y 5) en el día 22 del tratamiento de inducción de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo. Previa implantación de catéter venoso central se inició tratamiento de inducción de riesgo estándar con daunorrubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida, L-asparaginasa y triple intratecal (citarabina, metotrexate e hidrocortisona). Clínicamente se manifestaron de forma progresiva cefalea, disminución del nivel de conciencia y hemiplejía izquierda. En TAC y RMN cerebral se encontró trombosis venosa del seno longitudinal superior, transverso y sigmoideo derecho que llega hasta vena yugular interna y catéter central y hemorragia intracraneal parietal derecha, además de ocupación de senos maxilares y mastoiditis derecha (figura 4). Se instauró tratamiento con heparina sódica intravenosa, presentando a las 48 horas nuevo sangrado parenquimatoso con signos de herniación por lo que se realizó craneotomía descompresiva, a pesar de lo cual posteriormente presentó resangrado y persistencia de la trombosis masiva (figura 5). Después del diagnóstico de trombosis se evidenció disminución de las tasas de antitrombina III (33%) y de fibrinógeno (< 0,5 g/l) y el estudio de trombofilia mostró mutación de la protrombina G20210A en heterocigosis y anticoagulante lúpico positivo. En la tabla 3 se muestran los factores de trombofilia adquiridos y congénitos observados en la paciente, antes y después del diagnóstico de trombosis. Ante la progresión de la leucemia y la intensa afectación neurológica se decidió evolutivamente realizar tratamiento paliativo, falleciendo la paciente a los dos meses del ingreso. En el estudio familiar la madre presentó mutación de la protrombina.
- El segundo caso se trata de un paciente varón de 13 años que ingresa por infarto agudo de miocardio anterolateral. Presenta antecedentes personales de alergia a pólenes con rinitis y asma estacional, por lo que realiza tratamiento con broncodilatadores de acción corta y larga a demanda. Estando en reposo presenta crisis de dolor torácico precordial acudiendo al Servicio de Urgencias dónde se objetiva elevación del segmento ST en derivaciones V2 a V6, siendo trasladado a UCI pediátrica, confirmándose el diagnóstico. En el cateterismo cardiaco se objetivó enfermedad coronaria monovaso y de territorios

secundarios trombótica. En ecocardiografía se objetivó **foramen oval permeable**, que fue cerrado mediante cierre percutáneo por Cardiología con dispositivo amplatzer. En los antecedentes familiares destaca la presencia en el padre de tromboembolismo pulmonar recurrente a los 19 años y a los 37 años en tratamiento anticoagulante. En el estudio de trombofilia se detectó **mutación de la protrombina G20210A** en heterocigosis en el niño y en el padre, con el resto de factores de trombofilia primaria habituales normales.

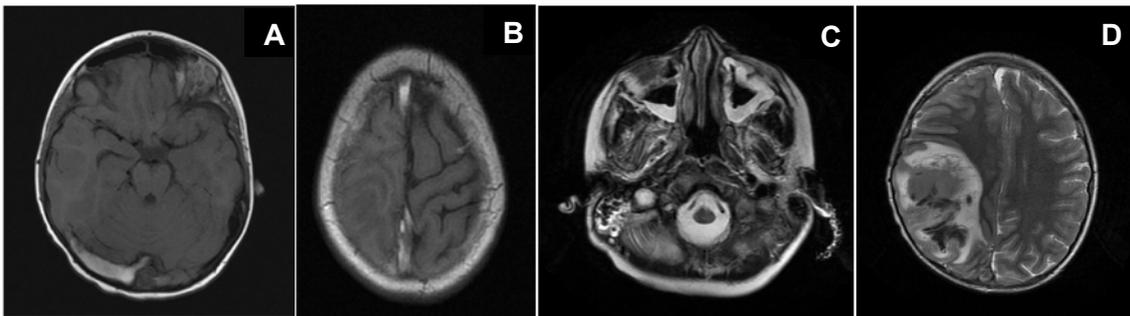


Figura 4: Imágenes de Resonancia magnética en T1 (A, B y C) y T2 (D). Trombosis de senos venosos (A y B) y yugular derecha (C). Hematoma parietal derecho (D). Ocupación de senos paranasales y mastoiditis derecha (C).

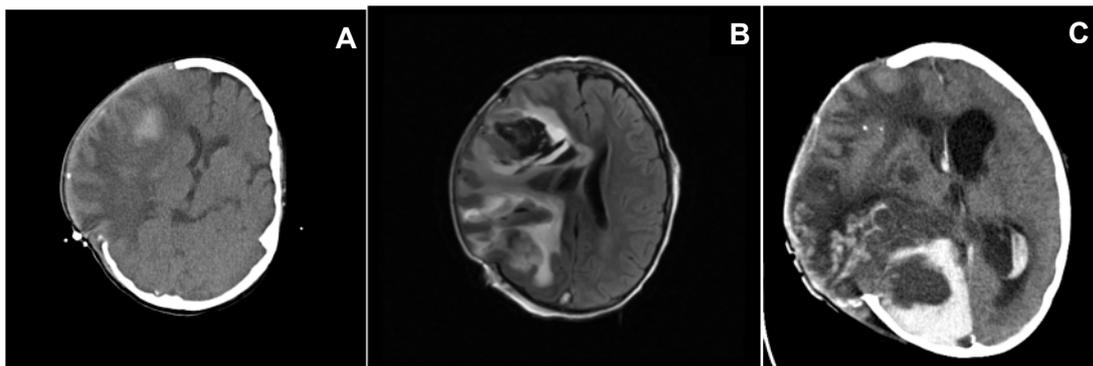


Figura 5: Imágenes de TAC (A) y Resonancia Margnética (B y C) evolutivas. Progresión del hematoma parietal hacia lóbulo frontal que precisa craniectomía descompresiva (A y B). C: Estadio final con aumento del edema y por tanto de su efecto compresivo sobre el parénquima cerebral que protuye sobre la craniectomía. Hematomas intraparenquimatosos de nueva aparición en hemisferio cerebral derecho. Hematoma subdural y hemorragia intraventricular de nueva aparición. Hidrocefalia tetraventricular.

Tabla 3. Factores de riesgo trombótico demostrados en niños con leucemia aguda linfoblástica (LLA) y factores encontrados en nuestra paciente previamente al diagnóstico de trombosis y posteriormente al mismo.

Factores de riesgo trombótico demostrados en niños con LLA	Factores de riesgo trombótico presentes en nuestra paciente previamente al diagnóstico de trombosis	Factores de riesgo trombótico encontrados en nuestra paciente posteriormente al diagnóstico de trombosis
A) Factores adquiridos presentes de forma muy constante por el diagnóstico y tratamiento		
1. Enfermedad maligna	SI	
2. Catéter endovascular	SI	
3. Tratamiento con L-asparaginasa concomitante con prednisona	SI	Disminución de antitrombina III y fibrinógeno
4. Infección secundaria a inmunodeficiencia	SI	
5. Punciones lumbares y administración de quimioterapia intratecal*	SI	
B) Factores adquiridos variables		
6. Estratificación de la LLA en alto riesgo	SI	
7. Edad mayor de 10 años		
8. Anticuerpos antifosfolípidos adquiridos		SI
9. Afectación leucémica del SNC*		
10. Mastoiditis*		SI
C) Factores hereditarios		
11. Concomitancia con algún defecto congénito protrombótico		SI: Mutación de la protrombina G20210A

LLA: Leucemia aguda linfoblástica. * Factores de riesgo específicos para la trombosis del sistema nervioso central (SNC) (trombosis de senos venosos).

Ante la edad tan prematura del niño para presentar el infarto agudo de miocardio se decidió ampliar el estudio en la vía de la fibrinólisis, presentado niveles normales del activador tisular del plasminógeno, pero **niveles muy elevados del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI): 4,67** (valores normales: 0,3-3,5), siendo catalogado de paciente de riesgo de recurrencia por la presencia de dos factores de trombofilia primaria y un evento trombótico grave previo, pautándose anticoagulación oral permanente. Asintomático posteriormente después de 8 años de evolución.

- El tercer caso no neonatal se trató de un niño diagnosticado de tumor cerebral a los 9 años y 1 mes: **Ganglioneuroma anaplásico talámico**. Tratamiento mediante cirugía, resección parcial, radioterapia y posterior quimioterapia (inicialmente temozolamida, más tarde Cisplatino, Vincristina y Cicloformamida y finalmente Irinotecan y Bevacizumab). **Portador de catéter venoso central** y postrado en **reposo por secuelas neurológicas (hemiparesia)** durante el último ciclo de quimioterapia presenta trombosis venosa profunda de extremidad inferior izquierda. En el estudio de trombofilia se detectó **mutación en homocigosis del gen MTHFR**. Preciso heparina de bajo peso molecular, con mejoría progresiva. Finalmente, el paciente fallece por progresión tumoral después de 14 meses desde el diagnóstico.

- El cuarto caso no neonatal se trata de una niña de 12 años y 8 meses de edad que ingresa por trombosis venosa profunda en extremidad inferior derecha. Presenta como antecedente **obesidad** de años de evolución. En el estudio de trombofilia primaria se evidenció **mutación de la protrombina G20210A**. En el estudio de coagulación se detectó **anticoagulante lúpico** con anticuerpos anticardiolipina positivos y ANA positivos además de antiDNA positivos. Posteriormente se detectó neutropenia persistente y finalmente cumplió criterios de **Lupus eritematoso sistémico**. Preciso heparina de bajo peso molecular con evolución favorable de la trombosis y no ha presentado nuevos eventos después de 10 años de evolución.

El resto de los 37 niños en que se detectó trombofilia sin trombosis previa, por estudio familiar de trombofilia (n= 35), estudio por leucemia en tratamiento (n= 1) y púrpura de Schölein-Henoch (n=1), no presentaron en ningún caso eventos

trombóticos después de una mediana de tiempo de seguimiento de 5,8 años (Rango: 0,5 meses-20 años).

DISCUSIÓN

En el periodo de estudio, 20 años, se diagnosticaron 21 casos de trombosis con una media anual de 1,05 casos/año. La población pediátrica de nuestra área es de 30.450 niños, por lo que la prevalencia de trombosis es de aproximadamente un caso por 30.000 niños, muy superior a la estimada por otros autores en población pediátrica general que la estiman en un caso por 100.000 niños¹, si bien hay que tener en cuenta que el nuestro no es un estudio epidemiológico, sino la extrapolación de datos de una serie hospitalaria procedente de un hospital de tercer nivel, con UCI pediátrica y neonatal donde se tratan además pacientes con patologías complejas como procesos oncológicos, autoinmunes, cardiopatías, etc.

En el mismo periodo se han diagnosticado 47 casos de trombofilia con una media anual de 2,35 casos/año, que correspondería a una prevalencia de diagnósticos en nuestra población de 1 caso por cada 13.000 niños (0,01%). Sumando todos los factores de trombofilia primaria, esta puede estar presente en el 5-12% de la población¹⁰⁻¹⁴, lo que da idea de que la gran mayoría de los casos quedan sin diagnosticar.

En nuestra Unidad de Hematología infantil son remitidos para estudio como primera causa ante la preocupación de los padres o sus pediatras por el antecedente familiar de trombofilia. Suele tratarse de familias en las que o bien el padre o la madre de los niños han sufrido un evento trombótico en edades tempranas por lo que se realiza el estudio en uno de ellos y son remitidos para estudio para detectar o descartar la misma en los niños. En estas circunstancias predominan los casos de Factor V de Leiden (60%), seguidos de mutación de la protrombina G20210A (14,3%) y de déficit de proteína C (14,3%), en consonancia con la frecuencia de estos trastornos como causa de trombofilia primaria en la población general y el riesgo de trombosis¹⁰⁻¹⁴. En nuestra serie de casos, cuando el motivo de estudio fue el estudio familiar los antecedentes de trombosis en la familia fue muy elevado (75,7%), reflejando precisamente la

preocupación por el motivo de consulta en estos casos. En este sentido cuando se realiza el diagnóstico de trombofilia primaria en la infancia, realizamos un seguimiento cada 2-3 años incidiendo en las medidas generales durante la infancia de prevención, aconsejando una alimentación sana y ejercicio e iniciando medidas preventivas para etapas posteriores sensibilizando hacia la no utilización del tabaco o los anticonceptivos orales. También se instruye a los familiares que consulten en caso de que los niños diagnosticados tengan que guardar largos períodos de reposo o por intervenciones quirúrgicas, valorándose entonces en cada caso las medidas individualizadas de trombopprofilaxis. Con estas medidas ninguno de los niños diagnosticados en nuestra serie por este motivo ha presentado eventos trombóticos evolutivos.

En los 20 años presentaron trombosis 21 niños y de ellos en 10 pacientes se encontró trombofilia primaria (47,6%). Aunque la serie es corta, si se confirma podría representar que en la mitad de los casos de trombosis en la infancia la trombofilia primaria puede jugar un papel en su desarrollo.

Las trombosis predominaron, en nuestra serie, en el periodo neonatal (12 de los 21 casos totales, 57% y 6 de los 10 casos de trombosis con trombofilia primaria, 60%). La prevalencia de la trombofilia en la trombosis neonatal que suele expresarse como infarto cerebral isquémico oscila entre el 23 y el 68% según las series ¹⁵⁻¹⁹, en consonancia con nuestra aportación. Los factores de riesgo para trombosis neonatal se recogen junto a los del resto de la infancia en la tabla 1, siendo de destacar en este periodo la influencia de factores maternos como la corioamnionitis o el consumo de drogas, factores neonatales como la asfixia perinatal, el catéter central, la prematuridad y cardiopatías congénitas y los factores de trombofilia primaria generales a los que se suma la posibilidad de anticuerpos antifosfolípidos-anticoagulante lúpico maternos que atraviesan la barrera placentaria^{1,15}. Así en la descripción de los seis casos neonatales de nuestra serie se evidencia que por sí solo los factores de trombofilia no originan los eventos trombóticos, sino más bien la sumación de varios factores adquiridos junto con los congénitos.

De igual manera en los casos fuera del periodo neonatal se pone de manifiesto, que en la infancia la presencia de trombofilia no es condición suficiente para la presencia de trombosis, sino que generalmente se asocian varios factores de trombofilia adquirida como desencadenante. Especial relevancia fuera del

periodo neonatal, en nuestra serie fueron los pacientes con cáncer infantil, en dos de los cuatro casos descritos. La incidencia de trombosis en niños con leucemia linfoblástica (LLA) presenta variabilidad según las series ². Un metaanálisis que incluyó 1.752 niños establece una incidencia global del 5,2% y del 2,9% para la trombosis del sistema nervioso central (SNC)⁵. Se produce principalmente durante la fase de inducción del tratamiento y puede ser potencialmente fatal en el 50% de los casos ². En la patogenia se incluyen una combinación de factores que se relacionan con la propia enfermedad, su tratamiento y factores individuales del paciente ^{6,10}. De otros posibles factores adquiridos estudiados en niños con LLA y trombosis se ha encontrado mayor tasa de infección y de anticuerpos antifosfolípidos ⁹. Para la trombosis de senos venosos del SNC son factores de riesgo adquiridos la presencia de infiltración leucémica en el SNC, la administración de terapia intratecal y la infección de senos o mastoides ⁷. En niños con LLA se ha documentado la misma frecuencia de trombofilia congénita que en la población general, siendo ésta concurrencia un importante factor de variabilidad en cuanto al riesgo de trombosis ⁸. La presencia de al menos un factor de trombofilia primaria aumenta 8 veces el riesgo de trombosis en niños con LLA⁵. Previamente al diagnóstico de la trombosis nuestra paciente describió 6 de los 11 factores de riesgo trombótico establecidos (tabla 3). Analizando los factores de riesgo presentes antes del diagnóstico, es posible que muchos de los niños con LLA presenten el mismo número. Sin embargo, cuando se amplió el estudio después del diagnóstico de trombosis, se encontraron dos nuevos factores adquiridos (anticuerpos antifosfolípidos y mastoiditis) y un factor congénito protrombótico (mutación de la protrombina) y como resultado la presencia de 9 de los factores (tabla 3). De esta forma en los nuevos protocolos terapéuticos para el tratamiento de niños con ALL se recomienda el estudio de factores de trombofilia primaria, y si están presentes, se recomienda realizar tratamiento preventivo con heparina de bajo peso molecular en las fases de mayor riesgo por el tratamiento. Por tanto, como ocurre en el periodo neonatal, nuestros pacientes con trombosis en niños mayores, todos presentaron patología de base previa en los casos de cáncer o enfermedades concomitantes aún no diagnosticadas como en el caso de infarto que presentó cardiopatía por foramen oval permeable o la niña que finalmente fue diagnosticada de lupus eritematoso sistémico.

CONCLUSIONES

1. En nuestro Hospital se diagnostica una media de un caso al año de trombosis en población pediátrica con una prevalencia estimada de aproximadamente un caso por 30.000 niños.

2. La trombofilia primaria está presente en el 47,6% de los niños que presentan trombosis.

3. La trombofilia primaria aislada no es suficiente para que un niño presente trombosis, siendo muy frecuente en la infancia que se sumen varios factores de trombofilia adquirida y patología de base importante.

4. En el periodo neonatal, además de la trombofilia primaria, los factores de trombofilia adquirida más frecuentes en recién nacidos con trombosis son la encefalopatía hipóxico-isquémica, catéter endovascular, prematuridad, sepsis neonatal y cardiopatías congénitas.

5. Fuera del periodo neonatal, además de la trombofilia primaria, los factores de trombofilia adquirida más frecuentes en niños con trombosis son patologías graves de base como el cáncer infantil con catéter central, infección, quimioterapia, cardiopatías, autoinmunidad y anticoagulante lúpico asociado.

6. Los niños derivados para estudio por antecedente familiar de trombofilia presentan antecedentes familiares de trombosis en un altísimo porcentaje, el factor de trombofilia primaria más frecuentemente detectado es el Factor V de Leiden, seguido de la mutación de la protrombina y la evolución en la infancia es favorable con medidas preventivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Dasí Carpio M.Á. Trombosis y trombofilia en niños: ¿se puede extrapolar la experiencia en adultos? *Haematologica* (edición española) 2008; 93: 7-15.
2. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part I: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Reser* 2003; 111 (39): 125-131.
3. Márquez Rivas FJ, Borque Andrés C, Merino Díaz R, Vidal López ML. Trombosis venosa profunda en un niño con varicela como forma de presentación de sepsis estreptocócica. *An Esp Pediatr* 1997; 46:280-282.
4. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83:1251-1257.

5. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 patients. *Blood* 2006; 108: 2216-22.
6. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part II: Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Reser* 2003; 111(4-5):199-212.
7. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Bohles H. Cerebrovascular complications of L-Asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Ped Hematol Oncol.*2003; 25:484-487.
8. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part III: Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of host environment. *Thromb Reser* 2003; 111(6): 321-327.
9. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Chait P, Halton J. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with Lasparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL Treated with Asparaginase Group (PARKAA). *Cancer* 2003; 97:508-16.
10. Uri Seligssohn, Aarón Lubetsky: Genetic susceptibility to venous trombosis. *N Engl J Med* 2001; 344(16): 1222-31.
11. Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330(8): 517-22.
12. Gómez C, Lozano S, Alberca S y col: Trombofilias y trombosis venosa profunda. *Mapfree Med* 2002; 13: 53-62.
13. Kupfermic, Amiran: Inhered thrombophilia and gestational vascular complications. *Seminars in thrombosis and hemostasia* 2003; 29(2): 185-93.
14. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73:151-61.
15. Gunther G, Junker R, Strater R, et al. Symptomatic ischemic stroke in fullterm neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2000; 31: 2437-41.
16. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatriek JC, Manno CS and High KA. Prevalence of the factor V leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *The Journal of Pediatrics.* 1998; 133: 777-81.
17. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM and Van De Bor M. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *The Journal of pediatrics.* 2002; 141: 429-31.
18. Gelfand AA, Croen LA, Torres AR and Wu YW. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatric neurology.* 2013; 48: 36-41.
19. Miller SP, Wu YW, Lee J, et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2006; 37: 2678-83.
20. Jaime-Perez J D, Gomez-Almaguer D. The complex nature of the prothrombotic state in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Haematologica* 2003; 88 (9): 125-126.