

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA

SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Dr. Leonardo de Jesús Barrios Saavedra

Médico Interno. Caja de Seguro Social

Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid, Servicio de Neurocirugía

RESUMEN

La hemorragia intracerebral (HI) se caracteriza por un sangrado parenquimatoso que puede extenderse a otras áreas cerebrales. Constituye la tercera causa de eventos vasculares cerebrales, se asocia con la más alta mortalidad y no existe un tratamiento definido. Existen controversias importantes sobre la etiología de las hemorragias intracerebrales espontáneas o primarias. No se ha definido con claridad el papel del polimorfismo plaquetario y de las glicoproteínas de superficie que permiten la agregación plaquetaria con la incidencia de hemorragias intracerebrales.

Se trata de un paciente masculino de 75 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial. Acude con sintomatología neurológica de convulsión focalizada en miembro superior derecho y mareo, asociados a cefalea previa intensa y posterior hemiplejía derecha.

Los datos de laboratorio destacan pruebas de coagulación dentro de límites normales y conteo plaquetario normal en número y tamaño, pero se observa defectos en la funcionabilidad plaquetaria, con anomalía en la agregabilidad con ATP y adrenalina. Además se encontró déficit en la actividad del receptor CD41/CD61, que corresponde al GP IIb/IIIa, y del receptor CD62P de P-selectina.

En una vistosa interrelación entre las ciencias neuroquirúrgicas y las ciencias médicas (hematológicas), se observa como una hemorragia intracerebral espontánea se atribuye a un síndrome como Tromboastenia de Glanzman.

Palabras Claves: Hemorragia intracerebral (HI), coagulación, hematoma cerebral, agregación plaquetaria, glicoproteínas (GP).

ABSTRACT

An intracerebral hemorrhage (IH) is characterized by bleeding in the parenchymatous region, which may expand to other areas of the brain. As the third leading cause of stroke, patients suffering from IH have the highest mortality rates, as the condition is untreatable. Considerable debate as to the etiology of primary or spontaneous IH persists. Additionally, the role of platelet polymorphism, or surface glycoproteins, which enable platelet aggregation during IH is unknown.

A 75 year-old male complains of acute onset neurological symptoms characteristic of focal seizures in the upper right segment such as dizziness, severe headaches, and progressive weakness on the right side of his body (hemiplegia). The patient has a long history of hypertension.

Laboratory data show coagulation tests that fall within normal limits and normal platelet count and platelet size. However, defects were observed in the platelet functionality with abnormalities in the aggregation with ATP and adrenaline. In addition we found insufficient activity of the CD41/CD61 receptor corresponding to with the GP IIb-IIIa receptor and the CD62P receptor of P-selectine.

In a rare mixture between neurosurgery and medical (hematological) science, it has been shown that spontaneous intracerebral hemorrhage can be attributed to a syndrome like Trombastenia of Glanzman.

Key Words: Intracerebral hemorrhage (IH), coagulation, brain hematoma, platelets aggregation, glycoproteins (GP).

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HI) es el sangrado dentro del parénquima cerebral con posible extensión ventricular y subaracnoidea. Cada año, de 37 000 a 52 400 personas sufren HI en los Estados Unidos. Se espera que aumenten en los próximos años por el incremento en la edad y el cambio racial demográfico. Representan el 8-13% de los accidentes vasculares cerebrales, con la mayor mortalidad.¹

Con la Tomografía Axial Computada (TAC) cambia la perspectiva de la incidencia y los factores de riesgo para la HI. En la época previa a la TAC muchos pacientes con HI pequeñas se diagnosticaron como accidentes vasculares cerebrales isquémicos y pacientes con HI masivas o hemorragias subaracnoideas se clasificaron

incorrectamente. El mecanismo de las hemorragias intracerebrales espontáneas es difícil de determinar sin evidencia patológica post mortem.²

Las hemorragias intracerebrales constituyen uno de los aspectos más ignorados de la enfermedad vascular cerebral. Existen lagunas que afectan aspectos determinantes en su manejo. Esto resalta la importancia de estudios que brinden información que reduzca las incertidumbres sobre esta patología.³

Causa la mayor morbilidad y mortalidad entre todas las formas de accidente cerebral vascular y no existe un tratamiento preciso determinado. El volumen del hematoma es un gran predictor del pronóstico. Antes se pensó que el sangrado era un evento monofásico, pero estudios recientes han demostrado el crecimiento

de los hematomas en un 38% de los pacientes, dentro de las primeras tres horas; y hasta un 16% entre las 3-6 horas, en ausencia de trastornos de la coagulación. El sangrado progresivo ha sido asociado con extravasación del contraste en la angiografía con un pronóstico pobre con la evacuación quirúrgica del hematoma.⁴

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente masculino de 75 años de edad, procedente de San Miguelito, con antecedente de hipertensión arterial. Es llevado al Cuarto de Urgencias del Complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja de Seguro Social el día 5 de noviembre de 2001 a las 8:00 pm, con cuadro clínico súbito, caracterizado por sintomatología neurológica que destacaba convulsión focalizada en miembro superior derecho y mareo, asociados a cefalea previa intensa y posterior hemiplejía derecha. Sin historia previa de sintomatología similar ni trauma.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes Personales Patológicos

Hipertensión arterial con tratamiento desconocido sin seguimiento.

Antecedentes Quirúrgicos

Laparotomía exploratoria (2000) por herida abdominal con arma blanca.

Hábitos Personales

Niega etilismo, tabaquismo o uso de drogas ilegales.

Medicamentos

Antihipertensivos esporádicamente.

Historia laboral

Sastre de profesión, actualmente jubilado.

Historia familiar

Niega enfermedades hereditarias, mentales, alérgicas, degenerativas, neurológicas, malformaciones congénitas u otras.

REVISIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

Sin datos relevantes que puedan brindar información adicional.

EXAMEN FÍSICO

PA 140/90 mmHg Fc 78 cpm
Fr 18 cpm T 37.2°C

Alerta, consciente, orientado, tranquilo, eupneico, delgado, afebril al tacto.

Piel: sin máculas, ni lesiones.

Cabeza: normocefálico, sin exostosis ni depresiones

Ojos: pupilas isométricas normorreactivas, conserva movimientos extraoculares, aro senil bilateral, escleras anictéricas, conjuntivas rosadas, no secreciones.

ORL: sin lesiones ni secreciones.

Boca y Faringe: mucosa oral seca, no lesiones intra o extraorales, edentulia parcial, faringe sin hiperemia, lengua y úvula centrales.

Cuello: cilíndrico, simétrico, sin adenopatías ni masas, sin ingurgitación yugular.

Tórax: simétrico, sin tiraje intercostal. Mamas sin masas.

Pulmones: ruidos respiratorios normales, no se auscultan ruidos agregados.

Corazón: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos ni galope.

Abdomen: blando, depresible, no doloroso, con ruidos hidroaéreos presentes, sin visceromegalias, sin masas, sin ascitis.

Tacto Rectal: esfínter normotónico, próstata blanda grado I sin induraciones, heces en ámpula rectal chocolatosas, no melena. No masas palpables.

Genitales: externos sin lesiones visibles, pene sin lesiones ni malformaciones, testículos dentro de bolsas escrotales sin masas.

Neurológico: sin signos de irritación meníngea, con focalización en hemisferio derecho. Reflejos osteotendinosos 2+/4+ en los cuatro segmentos. Fuerza muscular 1/5 en segmentos derechos, 5/5 en segmentos izquierdos. Con hemiplejía braquiocrural derecha proporcionada. Conservada la función de los 12 pares craneales bilaterales. Sensibilidad superficial y profunda conservada. Funciones cerebrales superiores conservadas.

Extremidades: simétricas, sin deformidades, atrofia ni edema.

EXÁMENES DE LABORATORIO

- Biometría Hemática Completa: ver Tabla 1.
- Química Sanguínea (5/11/01, 6/11/01, 10/11/01): valores en límites normales.

Tabla 1. Biometría Hemática Completa.

	05/11/01	07/11/01*	10/11/01	13/11/01*
Eritrocitos	4.69 x 10 ⁶	4.89 x 10 ⁶	5.12 x 10 ⁶	4.96 x 10 ⁶
Hb	14.1	14.3	15.7	14.4
Hcto	43.1	44.8	47.1	43.0
VCM	92	92	92	87
IDE	17.5	14.3	15.8	13.0
Plaquetas	175 000	149 000	105 000	200 000
VPM	9.2	8.3	8.4	8.1
Leucocitos	2 800	5 100	6 900	7 6100
Linfocitos	46%	16%	16%	16%
Neutrófilos	41%	80%	73%	80%
Monocitos	5%	3%	10%	3%
Eosinófilos	6%	1%	1%	1%
Basófilos	2%	0%	1%	0%

Hb: hemoglobina, Hcto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio eritrocitario, IDE: índice de distribución eritrocitaria, VPM: volumen plaquetario medio.

* realizado en el laboratorio de hematología especializada.

- Pruebas de Coagulación: ver Tabla 2.
- HIV (07/11/01): negativo.
- Agregabilidad Plaquetaria (13/11/01): Adrenalina y ADP (fuerte) anormales; colágena y ristocetina normales.
- Electroforesis de proteínas (15/11/01): hipoalbuminemia, aumento relativo de la región α -2 y de la región β . Inmunoglobulinas en límites normales (método IDR).
- Cuantificación de factores de agregabilidad plaquetaria (15/11/01): ver Tabla 3.

Tabla 2. Pruebas de Coagulación sanguínea.

	05/11/01	06/11/01	13/11/01*
TP	13.3 (12.6)	12.4 (11.5)	11.4 (12.1)
TPT	25.3 (28.8)	26.4 (28.6)	26.9 (29.0)
Fibrinógeno	332	390	378
D-D			0.8 (< 0.2)
AT III			127 (80-120)

TP: tiempo de protrombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina, D-D: dímero D, AT III: antitrombina III.

* realizado en el laboratorio de hematología especializada.

Tabla 3. Cuantificación de factores de agregabilidad plaquetaria.*

	Receptor CD41/CD61	CD42a (GPIX)	CD42b (GPIb α)	Receptor CD62P
Expresión	disminuida	no deficiente	no deficiente	disminuida

Receptor CD41/CD61 corresponde a Receptor Gp IIb/IIIa CD42a y CD42b corresponden a Receptor para Factor de Von Willebrand Receptor CD62P corresponde a P-selectin, LECAM-3

* realizado en el laboratorio de hematología especializada.

EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA (INTERCONSULTAS Y ESTUDIOS PERTINENTES)

Tomografía Axial Computada Cerebral (05/11/01): hematoma parietal izq. post central de 4 x 3 cm, drenaje ventricular, no hidrocefalia ni hipertensión endocraneal.

Evaluación por Hematología (06/11/01): por leucopenia con linfocitosis, biometría hemática de control descarta patología.

Angiografía Carotídea izquierda (07/11/01): se realiza angiografía carotídea izquierda sin complicaciones. No se observan alteraciones significativas a nivel vascular. La arteria carótida izquierda llena las arterias cerebrales anterior, media y posterior izquierda. Desplazamiento de los vasos frontales corticales por el efecto de masa del hematoma. No se observan malformaciones vasculares.

Tomografía Axial Computada Cerebral (09/11/01): varios focos de hemorragia en hemisferio izquierdo (área motora) y parietal derecho. Descartar coagulopatía vs síndrome paraneoplásico. No aumento de presión endocraneana.

Reevaluación por Hematología (10/11/01): inician exámenes evaluando pruebas de coagulación y cuantificación y funcionabilidad plaquetaria.

Tensiones Arteriales intrahospitalarias (Tabla 4).

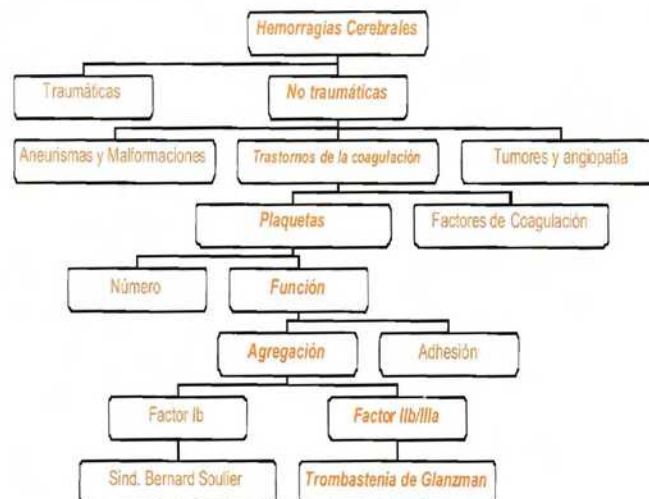
Tabla 4. Tensiones arteriales intrahospitalarias.*

	TA
6/11/01	130/90
7/11/01	130/90
8/11/01	150/80
9/11/01	150/90
10/11/01	150/80
11/11/01	140/90
12/11/01	130/70
13/11/01	130/80

*Tomadas diariamente a las 6:00 a.m. por personal médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Ver diagrama 1).

Diagrama 1. Diagnóstico Diferencial de las Hemorragias Cerebrales según la causa.



TRATAMIENTO DADO AL PACIENTE

- Difenilhidantoína 100 mg VO TID.
Evita episodios convulsivos inducidos por masa ocupante de espacio (hematoma).
- Dexametasona 2 mg VO QID x 3 días, luego 2 mg VO TID.
Disminuye cambios inflamatorios por la presencia de sustancias reactivas (sangre).
- Ranitidina 100 mg VO BID
- Requirió además el uso de componentes hematológicos (6U de concentrados de plaquetas) por la etiología del sangrado (11/11/01). Con buena respuesta al aporte plaquetario.

REVISION BIBLIOGRÁFICA

Trastornos de Agregabilidad y Hemorragias Intracerebrales Espontáneas

Etiología

Existen controversias marcadas sobre el papel que desempeña el polimorfismo plaquetario en la aparición de Hemorragias Intracerebrales espontáneas. Algunos reportes sugieren que este polimorfismo afecta la estructura o nivel de adhesión y agregación de las glicoproteínas plaquetarias (GPs), corroborando un factor genético predisponente a desórdenes tromboticos. Sin embargo, muy pocos estudios analizan la significancia de este polimorfismo en desórdenes hemorrágicos. Interesantemente, un estudio sugiere un papel importante del receptor de colágeno GP Ia en la severidad de manifestaciones hemorrágicas en la enfermedad de Von Willebrand. El objetivo de este estudio fue determinar el papel de los polimorfismos frecuentes que afectan las glicoproteínas plaquetarias en las hemorragias intracerebrales primarias, las cuales son la tercera causa de accidentes cerebrovasculares. Se pudo concluir que el polimorfismo plaquetario juega un papel menor en el desarrollo de hemorragias intracerebrales primarias, sin poder determinarse con exactitud la magnitud de esta relación.⁵ En relación a nuestro caso, se podrían encontrar distintas etiologías que pueden ser relacionadas con la aparición de hemorragias intracerebrales, como lo son la hipertensión arterial, pero al lograr plasmarse objetivamente un déficit en un factor importante de la agregabilidad plaquetaria podríamos pensar que las patologías de fondo (como la hipertensión) tal vez sólo ejercieron un efecto gatillo para dejar al descubierto el trastorno de agregabilidad que poseía el paciente.

Fisiopatología

Los receptores que modulan la adherencia y la agregación plaquetarias están localizados en las dos glicoproteínas principales de la superficie plaquetaria. Como ya se ha descrito, el factor de Von Willebrand facilita la adherencia plaquetaria uniéndose a la glicoproteína Ib, mientras que el fibrinógeno une a las plaquetas en agregados sobre sitios situados en el complejo glicoproteico IIb/IIIa.⁶

Las plaquetas adheridas se exponen al endotelio a través de interacciones con una variedad de receptores plaquetarios de superficie, el más importante de aquellos es GP Ib-IX. Esta glicoproteína es el principal receptor para la proteína subendotelial ligadora del Factor de Von Willebrand.⁷

La agregación plaquetaria requiere de glicoproteínas de membrana que integran el receptor de GP IIb/IIIa, el cual al menos bajo flujo lento en condiciones de estrés depende de unión interplaquetaria por adhesión de fibrinógeno. Bajo flujo rápido en condiciones de estrés, hay evidencia que la agregación plaquetaria depende de la unión del Factor de Von Willebrand a la GP IIb/IIIa.⁸ Esto ha sido observado también al bloquear la interacción del Factor de Von Willebrand y la GP IIb/IIIa, inhibiendo la agregación plaquetaria sin producir distorsión en la adhesión plaquetaria inicial.⁹ Nuestro paciente no manifestó distorsiones en los otros complejos glicoproteicos excepto el GP IIb/IIIa.

Diagnóstico

Existen dos defectos plaquetarios raros pero bien definidos que se caracterizan por la pérdida de estos receptores en las glicoproteínas. Los pacientes con el síndrome de Bernard-Soulier presentan una adherencia plaquetaria marcadamente reducida y no pueden unir el factor de Von Willebrand a sus plaquetas debido a una deficiencia en el complejo de glicoproteína Ib. También presentan valores reducidos de otras proteínas de membrana, trombocitopenia leve y plaquetas linfocitoides, extremadamente grandes. Las plaquetas de los pacientes con Tromboastenia de Glanzmann presentan una deficiencia marcada o una ausencia total del complejo glicoproteína IIb/IIIa. Sus plaquetas también sufren cambios de forma y secreción y son de tamaño normal.¹⁰ Estos dos trastornos se heredan como trastornos autosómicos recesivos y se caracterizan por una hemostasia alterada con episodios recurrentes de hemorragia. En concordancia con la naturaleza selectiva de los defectos, las plaquetas en el síndrome de Bernard Soulier reaccionan normalmente a todos los estímulos excepto a la ristocetina. Por el contrario, las plaquetas asténicas se adhieren normalmente y aglutinan con la

ristocetina, pero no se agregan con ninguno de los agonistas que requieran unión al fibrinógeno, tales como adenosín difosfato, trombina o adrenalina.¹⁰ En concordancia con las pruebas diagnóstica expuestas, nuestro caso presentó conteo y tamaño plaquetario dentro de límites normales, pero en las pruebas de agregabilidad se observó reacción normal con ristocetina (descartando síndrome de Bernard Soulier) y reacción anormal con ADP y adrenalina (sugiriendo fuertemente Tromboastenia de Glanzman), lo que se corroboró finalmente al hacer la cuantificación de los receptores que corresponden a las glicoproteínas de superficie plaquetaria, con déficit en el correspondiente al complejo GP IIb/IIIa.

Tratamiento

El único tratamiento eficaz de los episodios hemorrágicos en estos dos trastornos es la transfusión de plaquetas normales. Suele ser eficaz, aunque la aloinmunización limita finalmente la vida media de las plaquetas administradas. Además, algunos pacientes han desarrollado anticuerpos inhibidores con especificidad para la proteína ausente. Estos anticuerpos se unen a la proteína expresada en las plaquetas normales transfundidas y alteran su función.¹¹ Aparte del tratamiento específico para manejar las hemorragias intracerebrales independiente de su causa, se utilizaron concentrados plaquetarios en nuestro paciente con una buena respuesta, posiblemente por ser la primera ocasión que se utilizan derivados hematológicos en este caso.

Pronóstico

Se ha intentado determinar factores que se relacionen con el pronóstico de estas deficiencias, entre ellos se estudió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) sin infección, que se sabe acompaña en numerosas ocasiones a los accidentes cerebrovasculares agudos. Se intentó determinar si existe asociación del SRIS con el pronóstico de las hemorragias intracerebrales espontáneas debidas a deficiencias en la coagulación. Finalmente, se concluye que existe una fuerte relación del SIRS con un grado clínico pobre según la escala de Glasgow, con el volumen de la hemorragia

según imagenología y con la extensión intraventricular de la hemorragia. Siendo todos estos factores determinantes de mal pronóstico, reflejando la extensión del tejido deteriorado, con las mayores tasas de morbilidad y mortalidad.¹² Nuestro caso no presentó hasta el momento del egreso SRIS, mantuvo siempre un Glasgow aceptable, aunque su hemorragia alcanzó extenderse hasta los ventrículos; pero en general, su evolución fue satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Lapsiwala S, Moftakhar R, Badie B. Drug-induced iatrogenic intraparenchymal hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 299-312.
2. Woo D, Broderick JP. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 265-79.
3. Lloret Garcia J, Molto Jorda J. Primary intracerebral hemorrhage: most relevant aspects of the disease. *Rev Neurol* 2002; 35: 1056-66.
4. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224-9.
5. Iniesta JA, Corral J, Gonzalez-Conejero R, Piqueras C, Vicente V. Polymorphisms of platelet adhesive receptors: do they play a role in primary intracerebral hemorrhage? *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 51-5.
6. Handin RI, Wagner DD. Molecular and cellular biology of Von Willebrand factor. In: Collier BS editor. *Progress in Hemostasis and Thrombosis* vol 9. Philadelphia: Saunders; 1989. p 233-59.
7. Hirsch J, et al. Platelets. In: Colman RW, et al editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Third Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994. p 1151.
8. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1456-61.
9. Alevriadou BR, Moake JL, Turner NA, et al. Real-time analysis of shear-dependent thrombus formation and its blockade by inhibitors of von Willebrand factor binding to platelets. *Blood* 1993; 81: 1263-76.
10. Stuart MJ, Kelton JG. The platelet: Quantitative and qualitative abnormalities. In: Nathan DG, Oski FA editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. Third Edition. Philadelphia: Saunders; 1987. p 1343-479.
11. Majerus P. Platelets. In: *The Molecular basis of Blood Diseases*. Stamatoyannopoulos G, et al editors. Philadelphia: Saunders; 1987. p 689-722.
12. Godoy D, Boccio A, Hugo N. Systemic Inflammatory Response Syndrome and primary of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Rev Neurol* 2002; 35: 1101-5.