

HEMORRAGIA INTRACRANEANA EN EL PREMATURO Y OTRAS LESIONES VASCULARES EN EL RECIEN NACIDO

Antonio Salvadó García



Clínica Universitaria
Puerto Montt

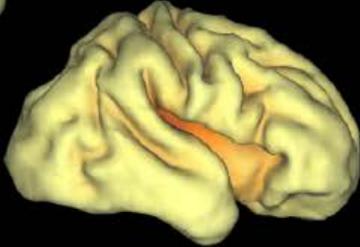
A DIFERENCIA DE ESTE GRUPO ,NO TENGO CONFLICTOS DE INTERES EN ESTA PRESENTACION



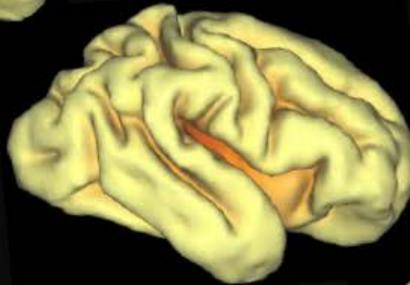
Cortical folding



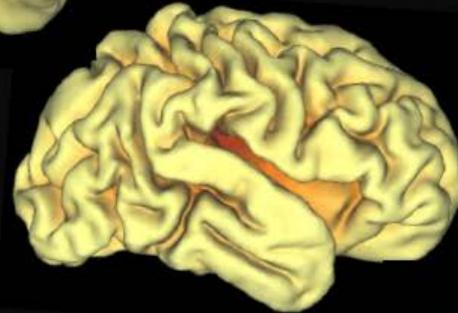
25 week



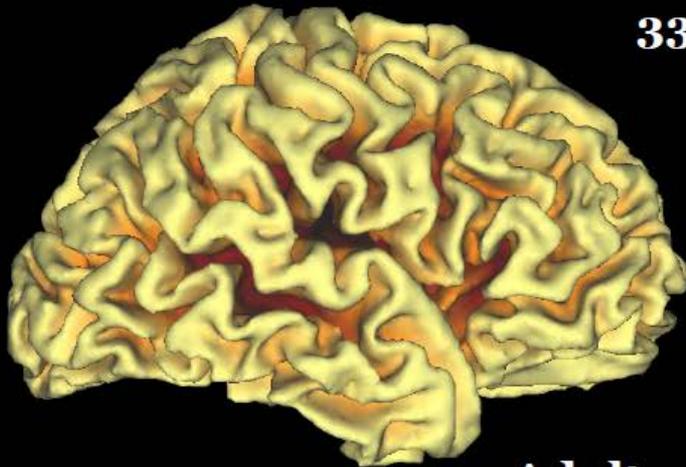
30 week



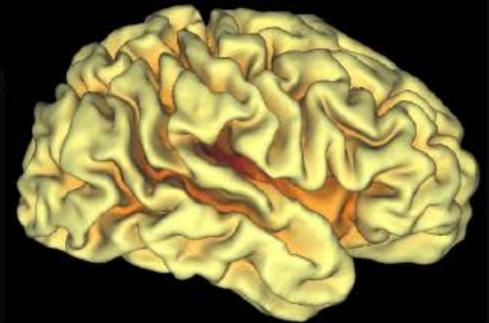
33 week



**Term equivalent
(37 weeks)**



Adult



Term control



HIC

- **Es la forma más común de hemorragia intracraneal ,característica del prematuro .La incidencia ha declinado, pero en términos absolutos ha aumentado ,a medida que sobreviven más prematuros pequeños, ya que la sobrevivencia de los niños de 700-1500 grs supera 85 %.**
- **Neuropatología :**
- **Matrix germinal subependimario.**
Fuente de neuroblastos cerebrales a las 10-20 semanas
- **Altamente vascularizado**
-

- La hemorragia de la matriz germinal-hemorragia intraventricular (HMG-HIV) es una condición grave en los prematuros, asociada con una alta tasa de mortalidad
- .
- Las HIV grandes, complicadas por dilatación ventricular posthemorrágica o asociados con una hemorragia parenquimatosa unilateral, están asociados con un mayor riesgo de secuelas neurológicas adversas.
- La ecografía craneal ha demostrado una disminución gradual de la incidencia de HiV y ha ayudado con la identificación de factores de riesgo. La resonancia magnética (RM) ha ayudado a definir mejor el sitio y la extensión de la lesión y a visualizar el daño asociado a la sustancia blanca.

INCIDENCIA

- La HIV ocurre principalmente en los prematuros, y el riesgo disminuye con la madurez
- Los primeros estudios, realizados con tomografía computarizada (TC) y ecografía, se realizaron entre 1978 y 1983 y presentaron una incidencia de 40% a 50% en lactantes con un peso al nacer inferior a 1500 g.
- A través de los años se ha notado una disminución de la incidencia en aproximadamente el 20% de los recién nacidos con muy bajo peso al nacer
- También la incidencia de hemorragia intraparenquimatosa ha mostrado una disminución,
- La incidencia promedio de hemorragia intraparenquimatosa es ahora de 5 % a 11% .
- La disminución de la incidencia de HIV se atribuye principalmente al aumento del uso de corticosteroides prenatales y del Uso de surfactante y fundamentalmente de CPAP precoz

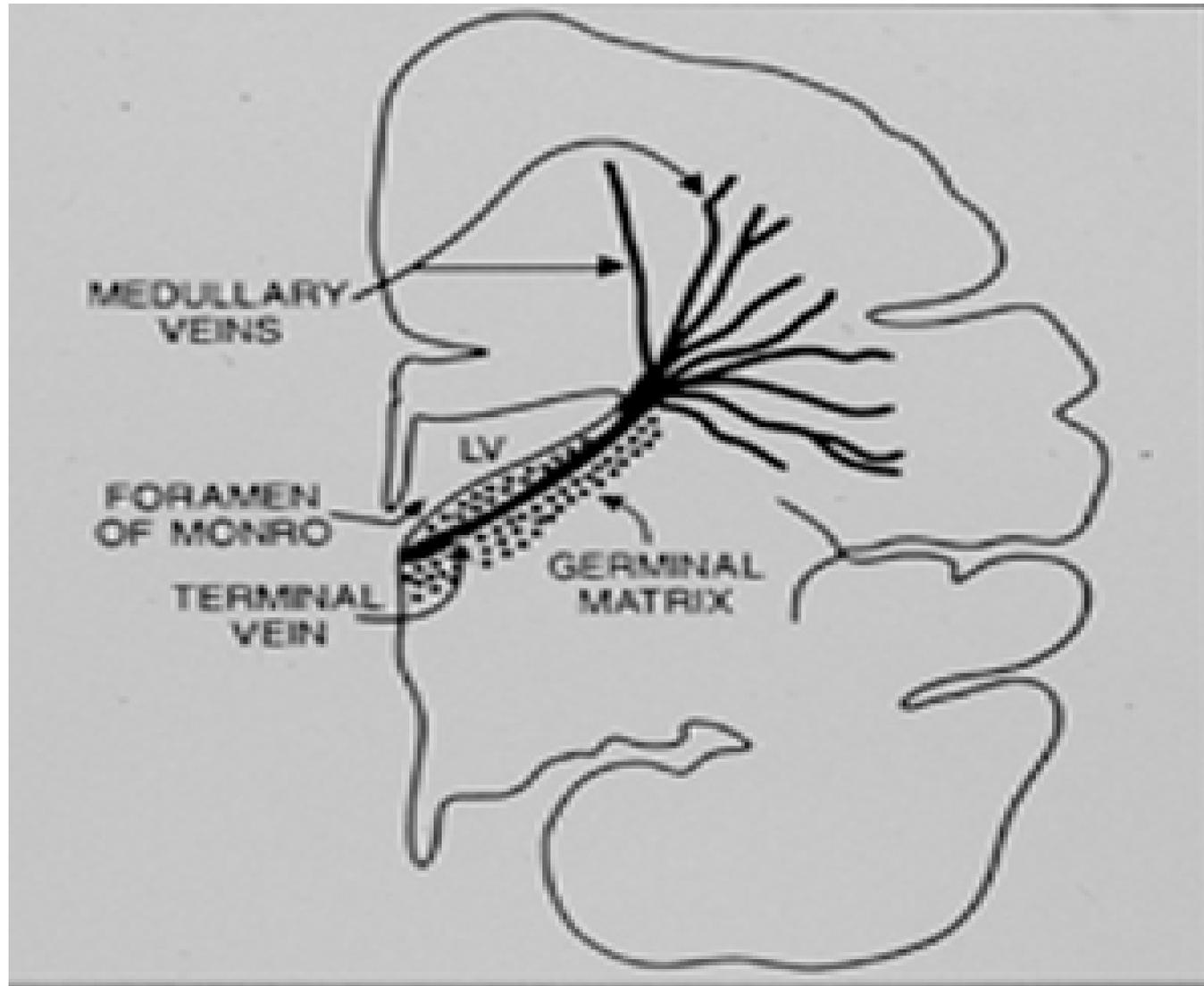
MOMENTO DE LA HEMORRAGIA

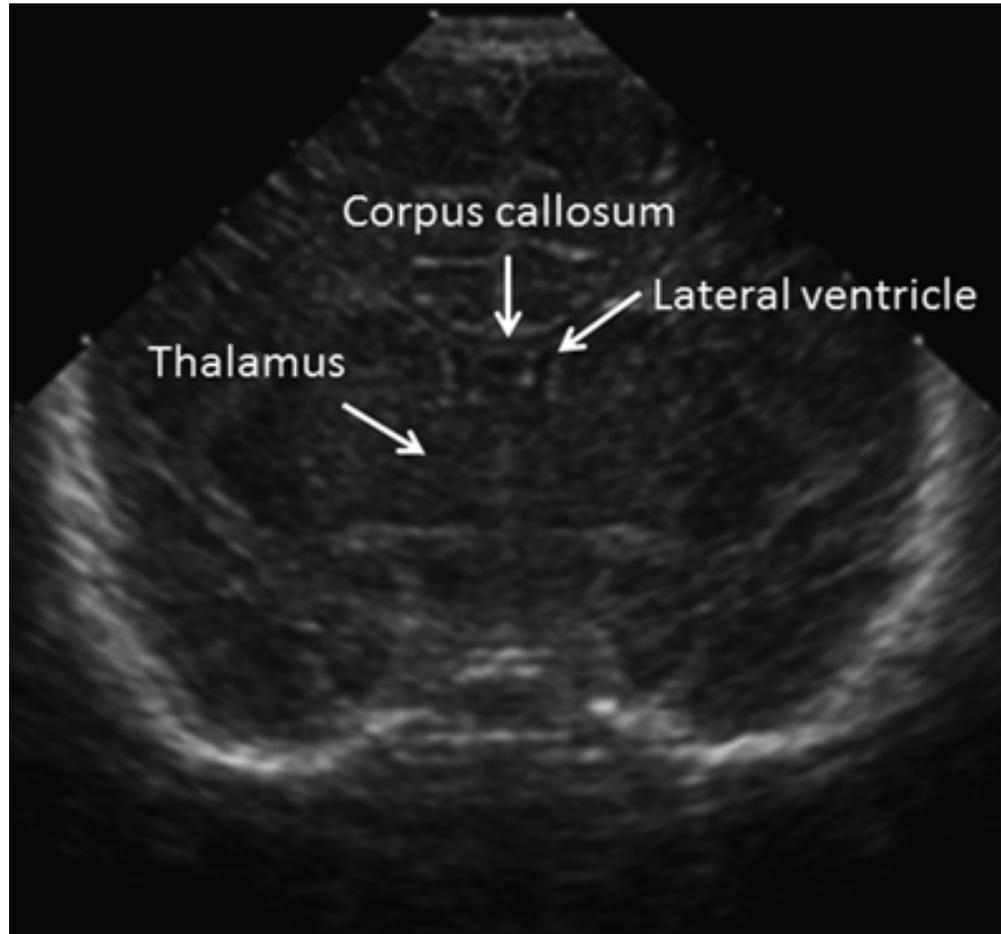
- La determinación del momento de la HIV es posible sólo cuando se realizan estudios ecográficos secuenciales.
- El diagnóstico de una hemorragia de inicio prenatal sólo se puede realizar cuando se realiza el primer ultrasonograma al ingreso, pocas horas después del parto.
- Muchos estudios han demostrado que casi todas las hemorragias se desarrollan en la primera semana después del nacimiento, y muchas de ellas en las primeras 48 horas después del nacimiento.
- La progresión de una HMG-HIV durante 1 a 2 días no es infrecuente, y esto se aplica especialmente a una HIV progresando a una hemorragia intraparenquimatosa.
- Sólo aproximadamente el 10% de los casos de HIV ocurren más allá de la primera semana,
- En contraste con la leucomalacia periventricular, en la que el inicio tardío no es infrecuente.

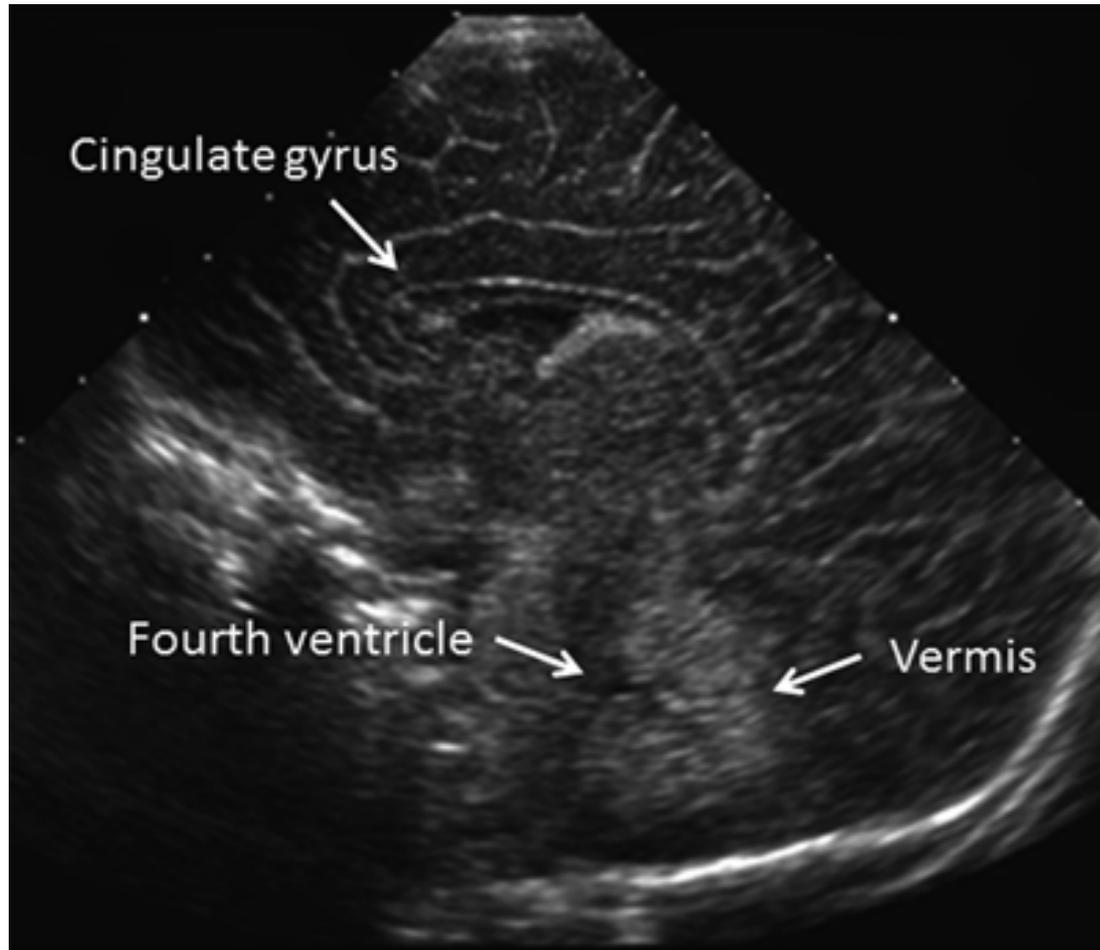
NEUROPATOLOGIA

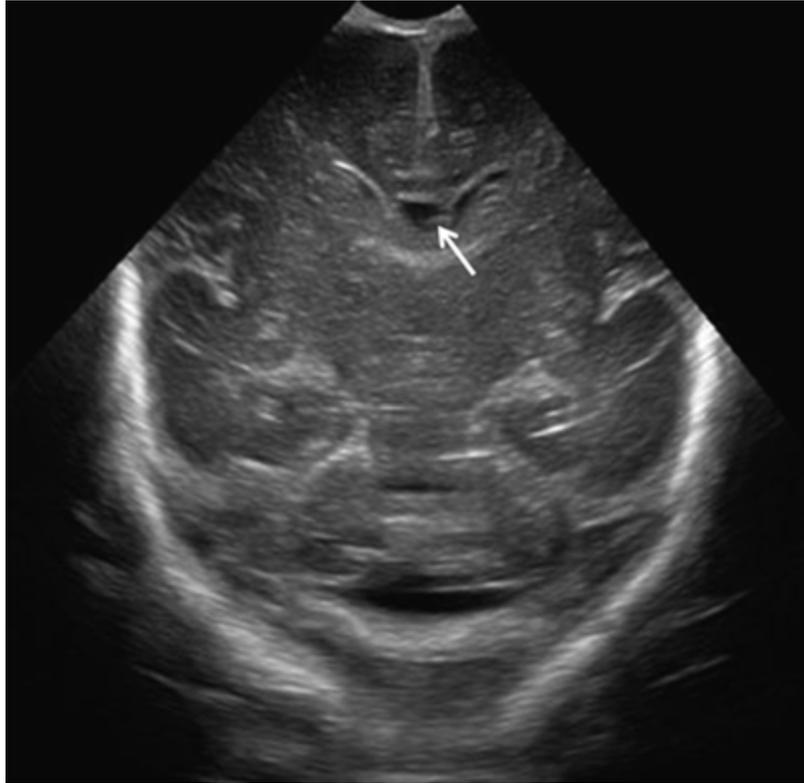
- Los patólogos observaron que la HIV se desarrolla después de la hemorragia en la matriz germinal subependimal, una estructura que es más prominente entre las 24 y 34 semanas de gestación y que ha retrocedido casi completamente al término.
- El tejido de la matriz germinal es abundante sobre la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, pero también puede encontrarse en la zona periventricular.
- La matriz germinal contiene neuroblastos y glioblastos que experimentan actividad mitótica antes de migrar a otras partes del cerebro.

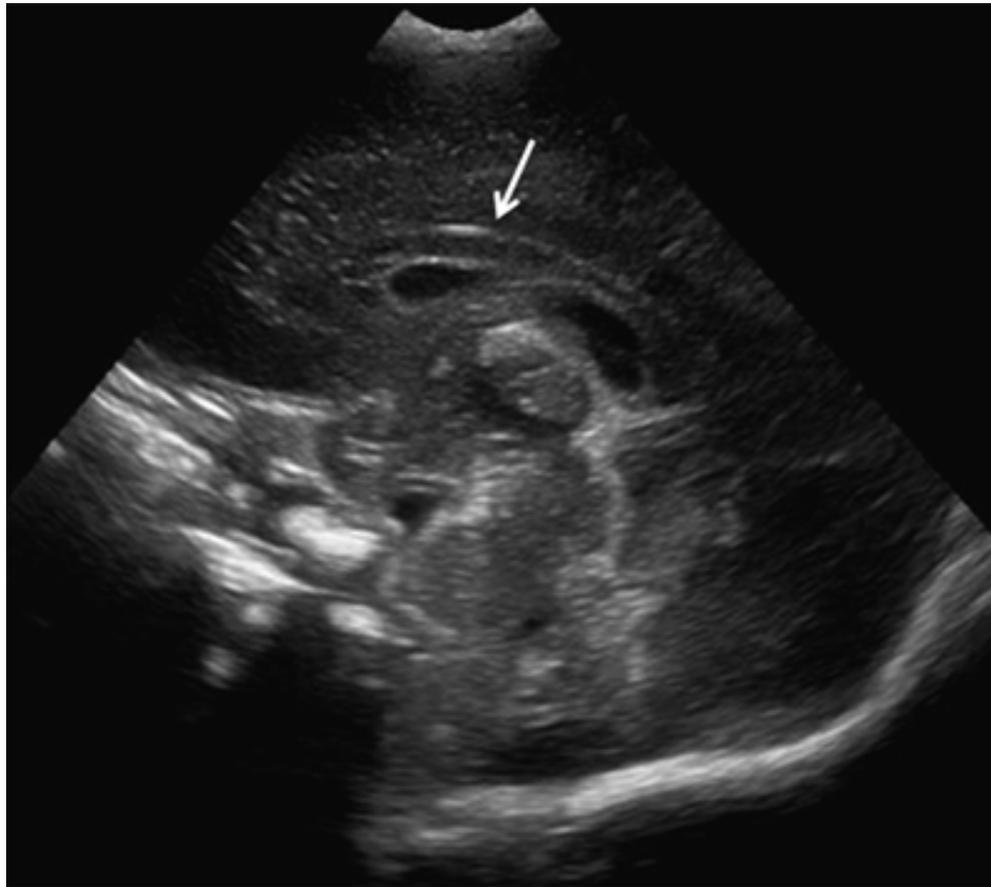
HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR

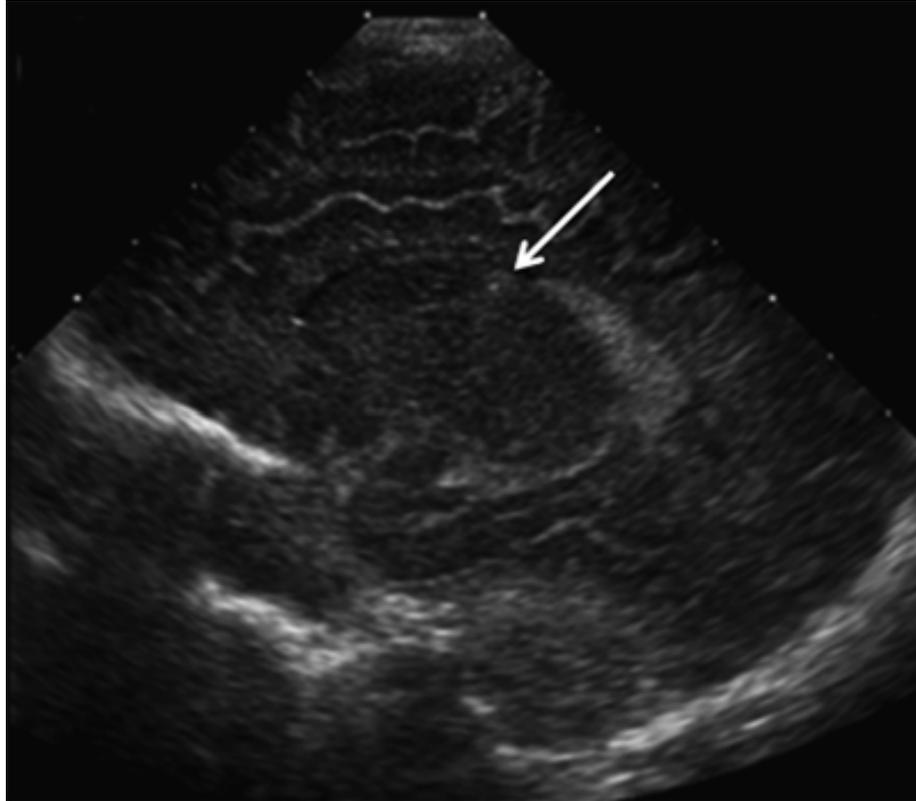












HEMORRAGIA DEL MATRIX GERMINAL

- La mayoría de las HMG surgen en la región del núcleo caudado y se identifican con ultrasonografía. La resonancia ha demostrado que HMG también se produce en la matriz germinal en el techo del cuerno temporal
- . El tamaño de la HMG cambia con la madurez del niño: cuanto menos maduro es el niño, mayor es la HMG. El sitio también varía con la madurez, con ocurrencia sobre el cuerpo del núcleo caudado en el niño menos maduro y sobre la cabeza del núcleo caudado en el niño más maduro
- HMG puede resultar en la supresión de la proliferación celular de la eminencia ganglionar humana . Cuando la HGM es seguida longitudinalmente con ultrasonografía, se puede visualizar un quiste subependimario después de varias semanas.
-

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

- Las hemorragias que ocurren en la matriz germinal a menudo se rompen a través del epéndimo en el ventrículo lateral
- Estas hemorragias pueden variar considerablemente de tamaño y, si son grandes, pueden conducir a una distensión aguda del ventrículo lateral.
- La sangre puede llenar parte o todo el sistema ventricular, extendiéndose a través del agujero de Monro, el tercer ventrículo, el acueducto de Silvio, el cuarto ventrículo y los agujeros de Luschka y Magendie .
- La formación de coágulos puede conducir a la obstrucción del flujo de salida en cualquier nivel, pero lo más comúnmente posible en el nivel del acueducto de Silvio, o más difusamente en el nivel de las vellosidades aracnoideas.
- La dilatación progresiva del ventrículo ocurre especialmente en aquellos con una gran HMG-HIV; Esto se conoce como dilatación ventricular posthemorrágica.

HEMORRAGIA DEL PARENQUIMA

- El tipo más grave de hemorragia compromete el parénquima y ocurre entre el 3% al 15% de todas las hemorragias.
- Una lesión parenquimatosa unilateral que acompaña a la HMG-HIV es causada más a menudo por la presencia de una HMG que conduce a deterioro del drenaje venoso y a infarto venoso.
- La hemorragia parenquimatosa es mayoritariamente unilateral, pero puede ocurrir en ambos hemisferios, lo que está asociado con mayores secuelas neurológicas
-

PATOGENIA

- La naturaleza precisa y el origen de HMG-HIV siguen siendo inciertas. Se ha sugerido que los vasos de la zona del matrix germinal son inmaduros y con una membrana basal débil ,susceptibles a los cambios de presión arterial.

FACTORES PRENATALES

- Los signos histológicos de infección amniótica aumentan el riesgo de HMG-IVH
- Se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de citoquinas sanguíneas y la función hemodinámica alterada
- La concentración de IL-6 en sangre de cordón se correlaciona inversamente con la presión sistólica sistólica , media y diastólica.
- Un aumento en los leucocitos totales durante las primeras 72 horas después del nacimiento , y un aumento de la proporción de leucocitos inmaduros ,se acepta como un factor de riesgo independiente para HMG-HIV.
- La preeclampsia materna se ha asociado con un riesgo reducido de HIV. El efecto protector parece ser el resultado de un aumento en el útero de la maduración del feto. La administración de corticosteroides prenatales es la más importante

FACTORES INTRAPARTO

Se ha observado un efecto protector de la cesárea sólo para los niños más inmaduros (menos de 27 semanas de gestación)

- En algunos estudios, el parto vaginal se asoció con un riesgo mayor de HIV grande, pero este efecto se pierde en análisis multivariado
- El transporte neonatal para lactantes nacidos fuera de un centro terciario también ha demostrado ser un factor de riesgo.
- Esto se confirmó en otro estudio, en el que la incidencia total de HIV en la muestra fue del 14,7% y el grupo de niños transportados tuvo más HIV comparado con el grupo nacido en el mismo hospital (27,4% vs. 13,4%): La HIV severa fue mayor en el grupo de transportados (44,1% vs. 32,9 %)
-

FACTORES NEONATALES

- El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) ha sido reconocido como Factor de riesgo en el desarrollo de HIV. Esto no sería causal, sino que debido a las complicaciones asociadas que ocurren durante la Ventilación mecánica, como hipercarbia, neumotórax, acidosis.
- Debido a la mejoría en la técnica ventilatoria , incluyendo un mayor uso de CPAP, la hipercarbia y acidosis severa se han vuelto menos comunes.
- La Hipercarbia es un potente vasodilatador cerebral, especialmente cuando se combina con acidosis, y se asocia con HIV.

FACTORES CARDIOVASCULARES

- El cerebro inmaduro se considera vulnerable a las fluctuaciones de la presión arterial debido a menor capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.
- Esta alteración de la autorregulación hace que la circulación cerebral sea "presión-pasiva" y , por tanto desprotegida de cualquier oscilación o cambio presión arterial.
- Los procedimientos rutinarios de cuidado neonatal de prematuros críticos se asocian con grandes fluctuaciones de PA y estos cambios hemodinámicos cerebrales se asocian con ecografías parenquimatosas tempranas alteradas.
- La hipotensión es común en niños con SDR severo, y en presencia de un sistema de circulación cerebral presión- pasiva puede conducir a hipoxia-isquemia de la matriz germinal Se ha demostrado que la hipotensión arterial precede al desarrollo de HIV, con hemorragia que ocurre durante un período de reperfusión.
-

FACTORES GENETICOS

- Se ha sugerido que los trastornos trombofílicos, incluida la mutación del factor V de Leiden, y la mutación de protrombina G20210A, que se asocia con elevadas concentraciones plasmáticas de protrombina, desempeñen un papel en el desarrollo de HIV en recién nacidos con muy bajo peso.

CLASIFICACION de HIV del PREMATURO

- I – matrix germinal solamente
- II – matrix germinal + sangre intraventricular
- III – matrix germinal + sangre intraventricular ,más dilatación ventricular
- IV –sangramiento intraparenquimatoso.
- TAC o RNM no son prácticos en esta etapa (usar antes de instalación de válvulas o en sospecha de LMPV)

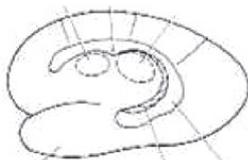
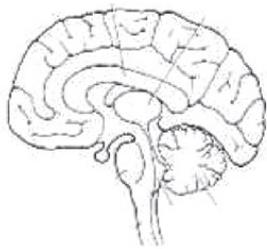
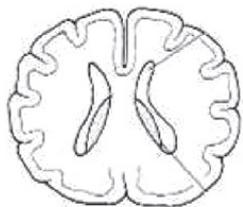
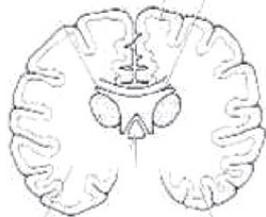
DIAGNOSTICO

En la mayoría de los neonatos prematuros de alto riesgo se realizan exámenes ultrasonográficos de rutina poco después de la admisión o dentro de los primeros días después del nacimiento.

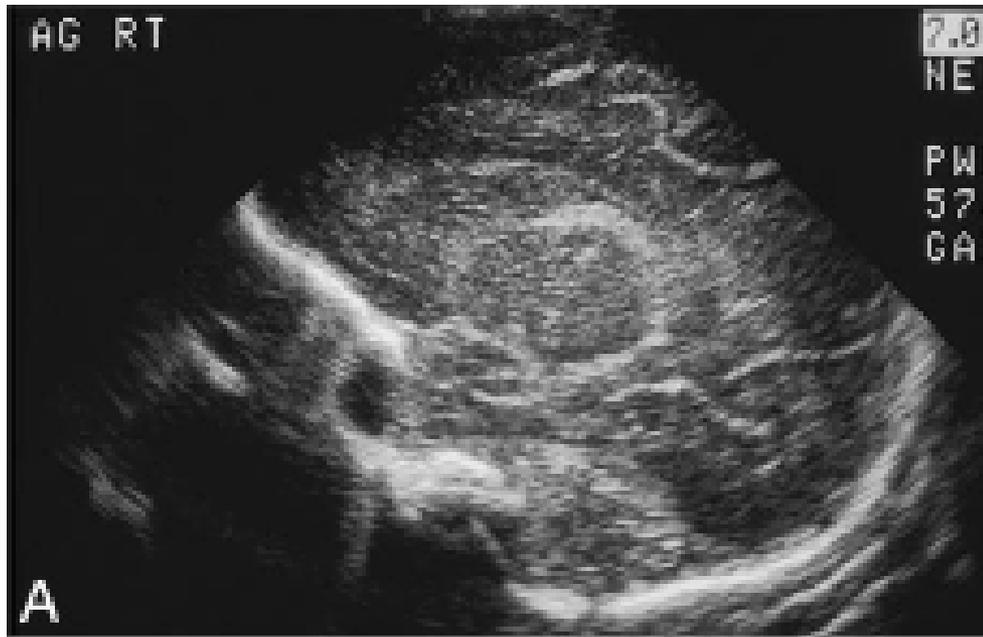
- Clínicamente el diagnóstico es difícil y se podría considerar una HIV en casos de:
- El llamado “deterioro catastrófico” que se nota por un repentino deterioro del estado clínico del niño, como un aumento del requerimiento de oxígeno o de los requerimientos ventilatorios.
- Una caída en la presión arterial, o acidosis o caída del hematocrito
- La forma de presentación más frecuente es asintomática; 25% a 50% de los niños con HIV no tienen signos clínicos evidentes

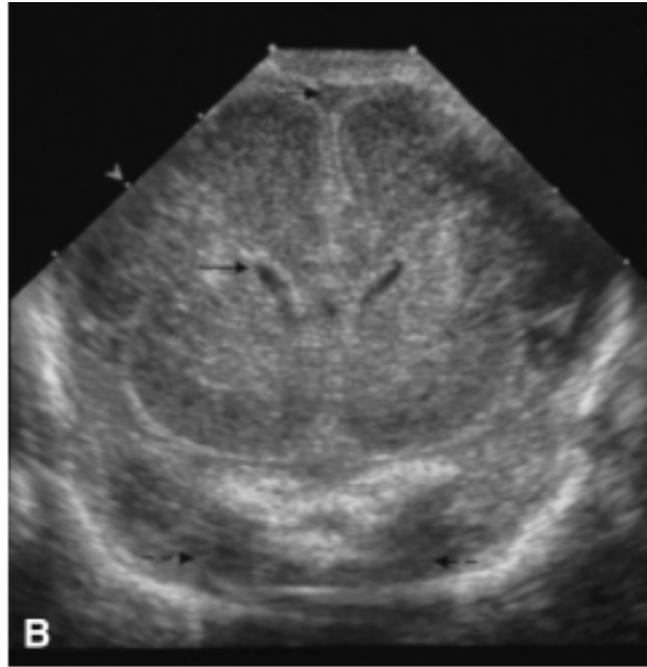
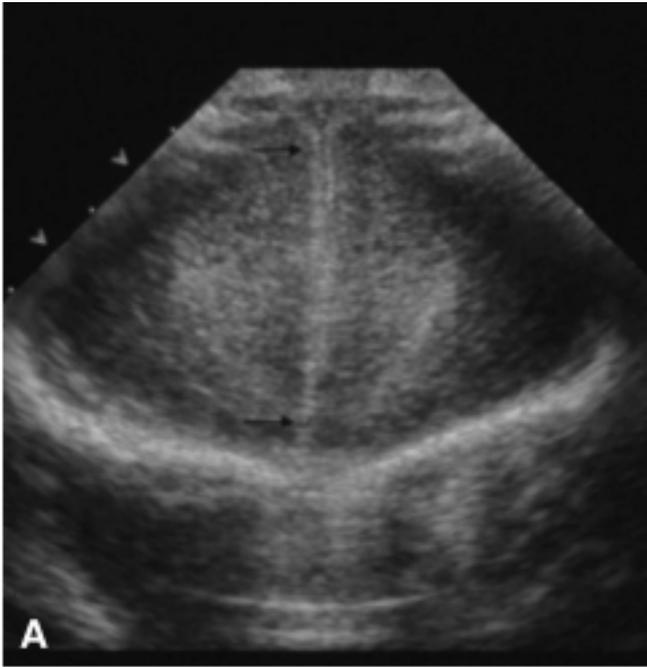




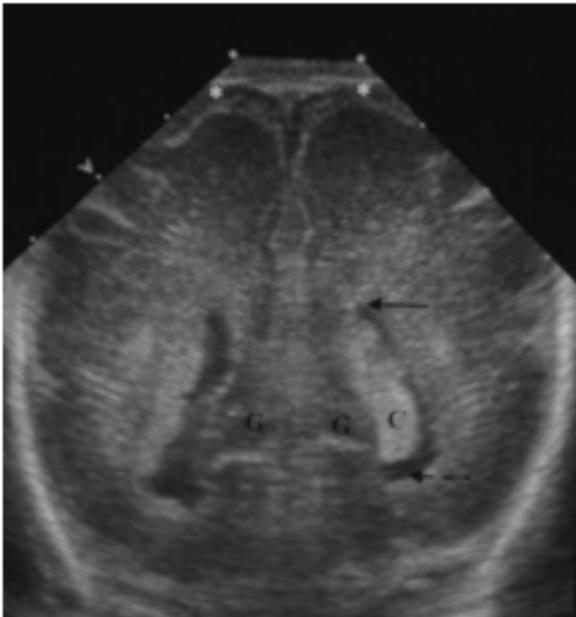


ECO NORMAL

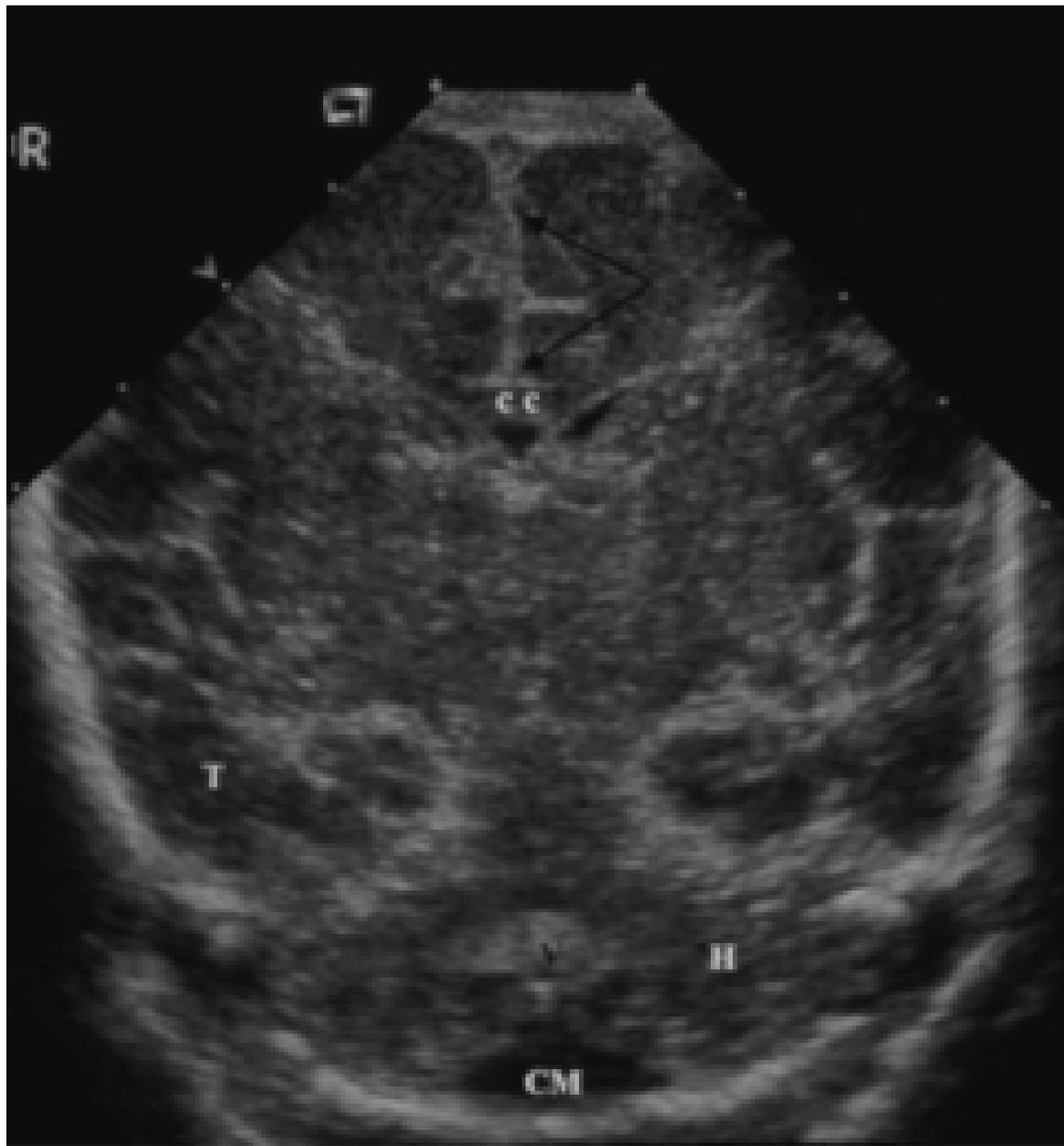




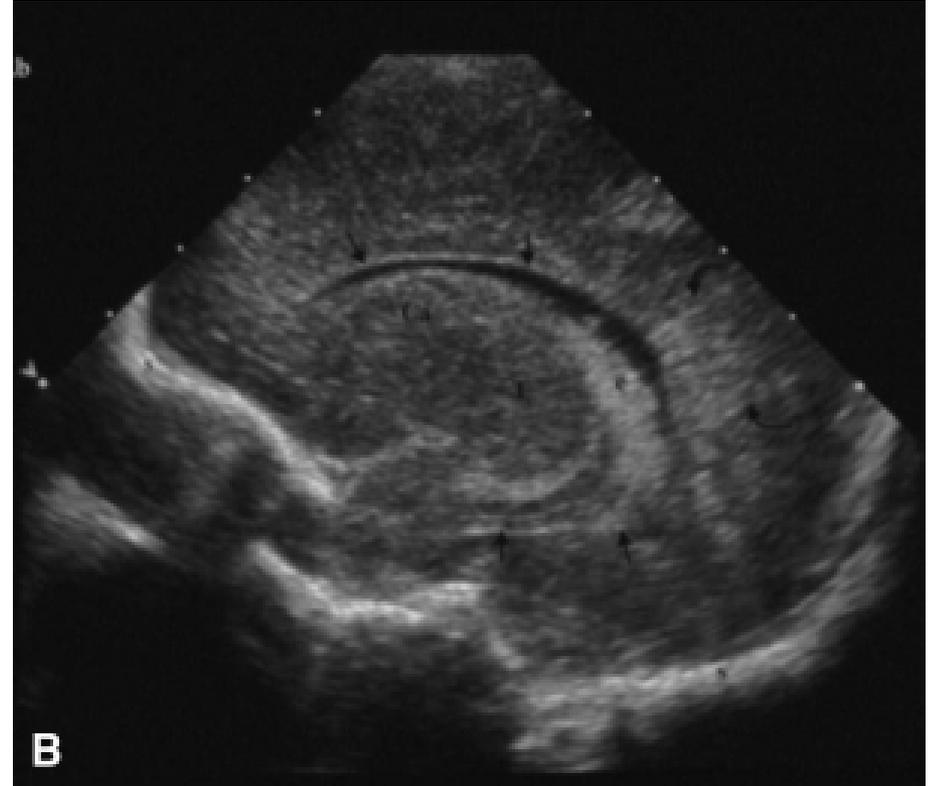
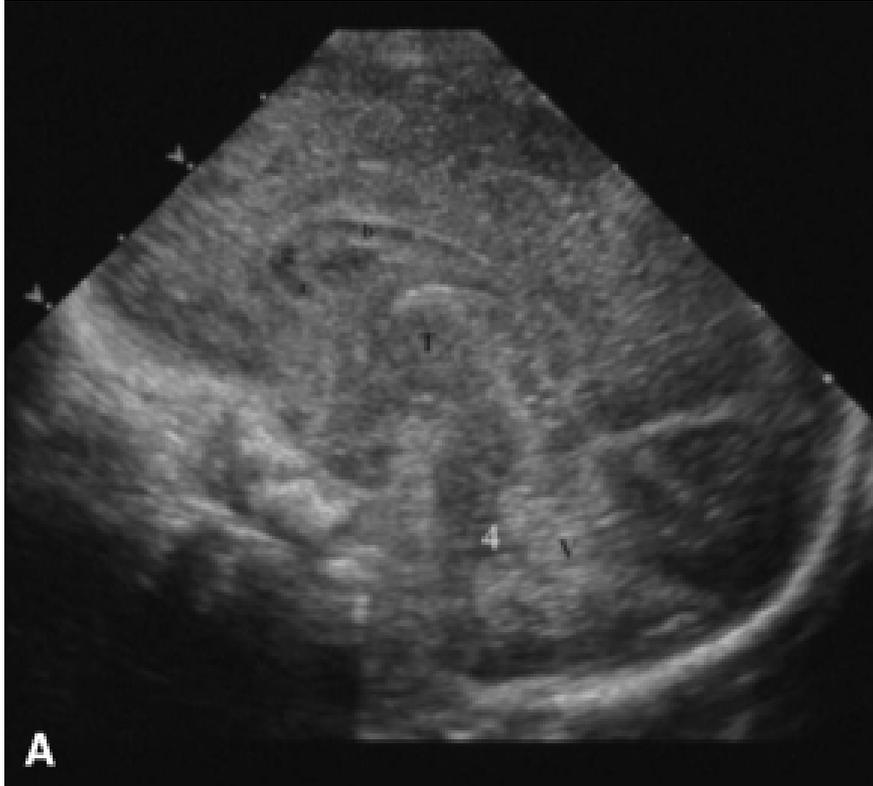
ECO NORMAL



ECO NORMAL



ECO NORMAL



ECO NORMAL

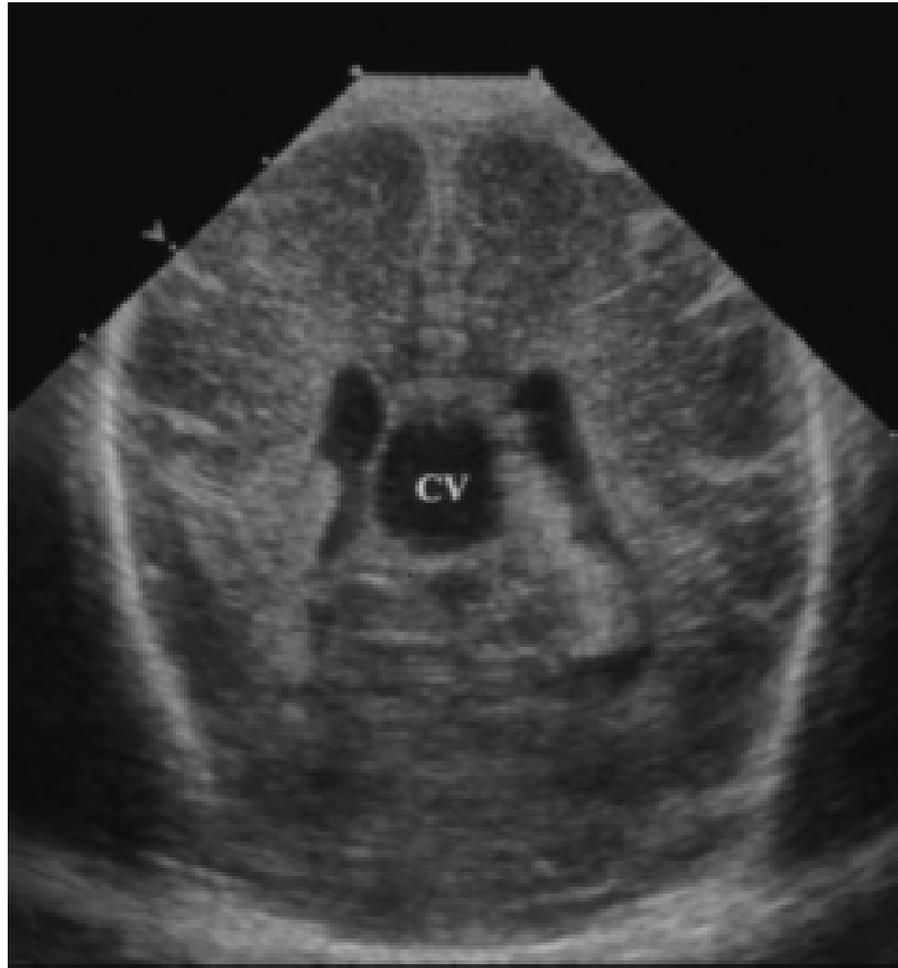
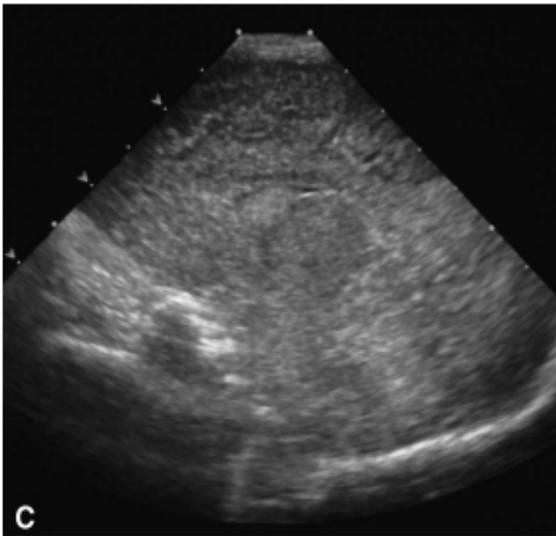
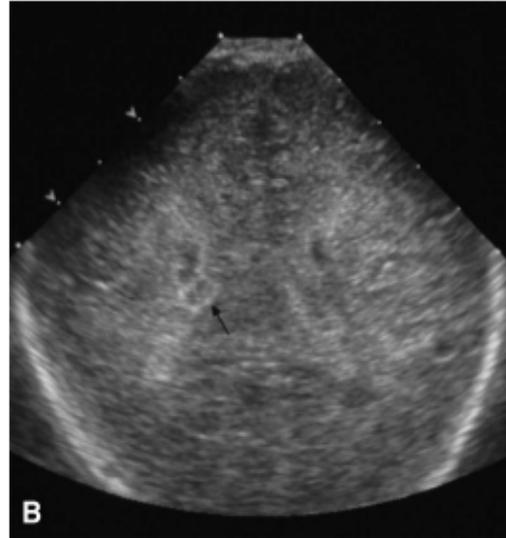
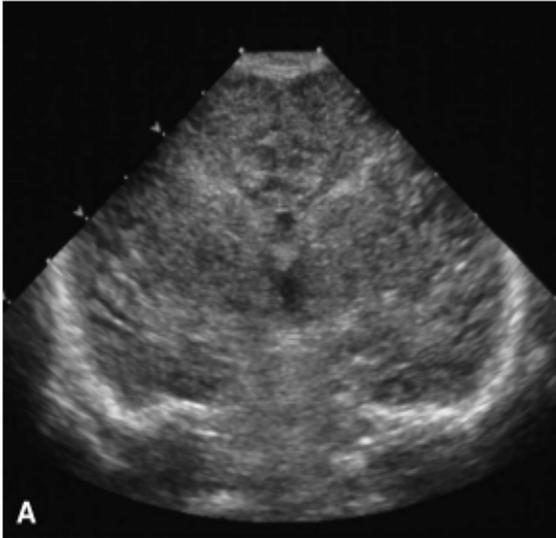
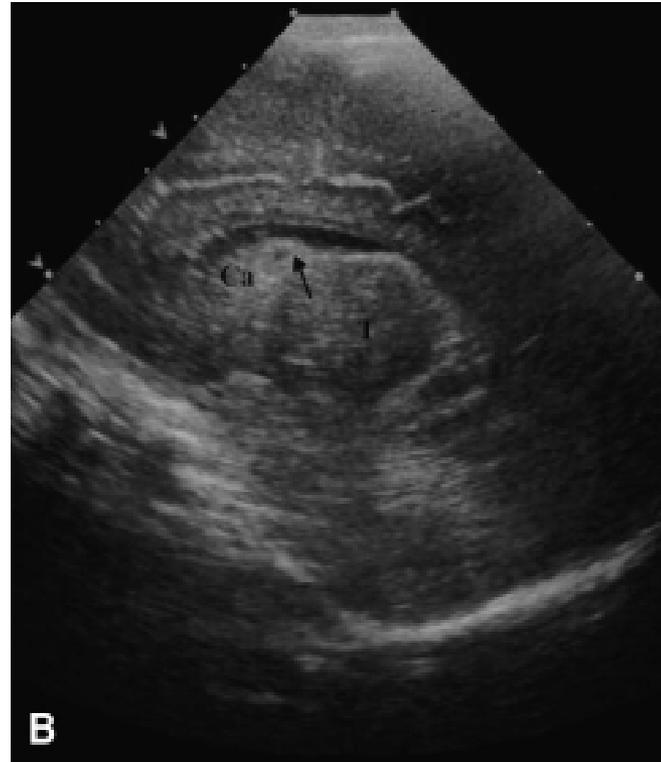
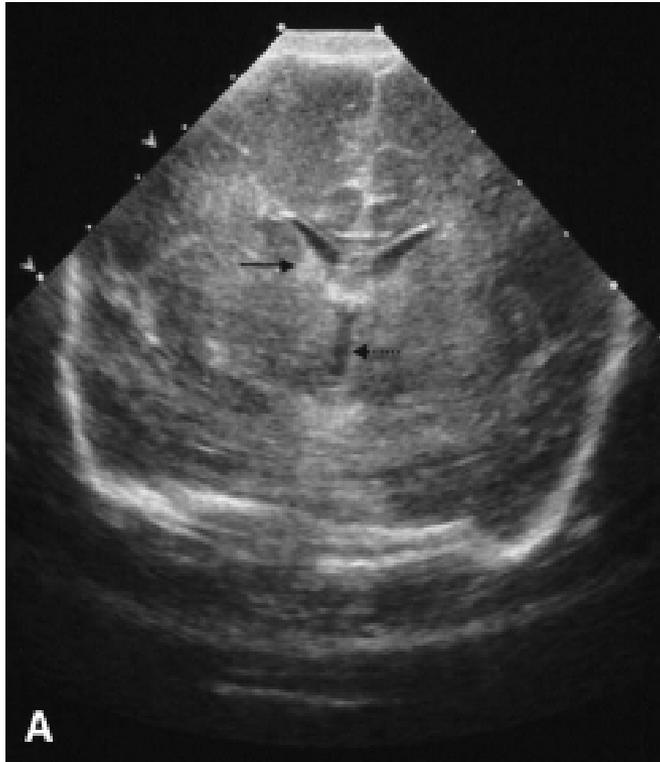


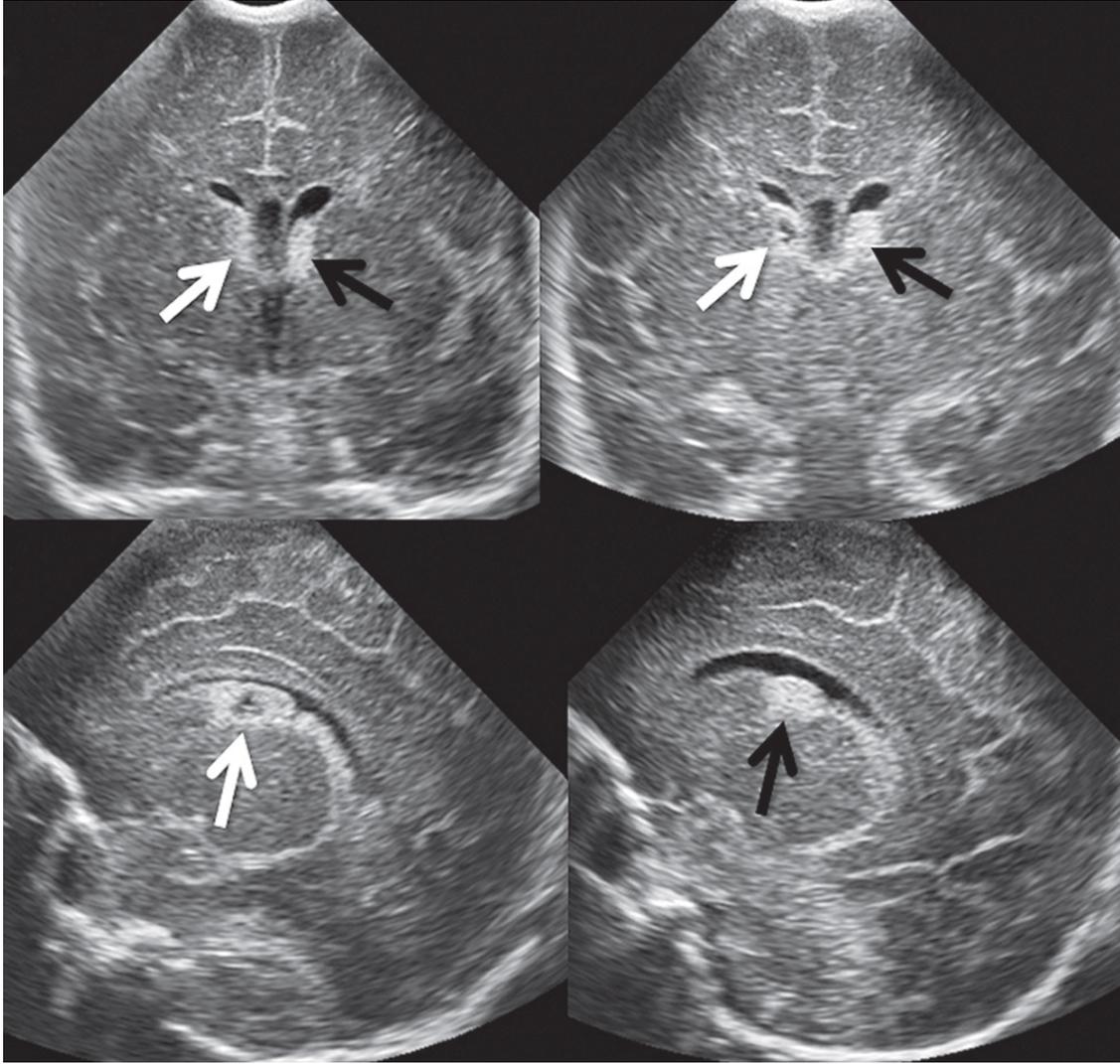
FIG. 5. Posterior angled coronal view using the anterior fontanelle approach, showing a large cavum vergae (CV).

EDEMA CEREBRAL

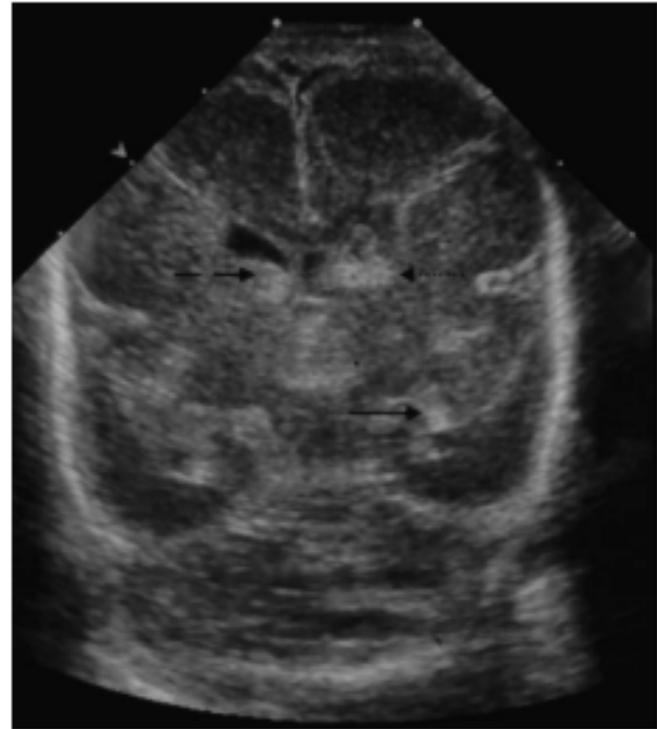
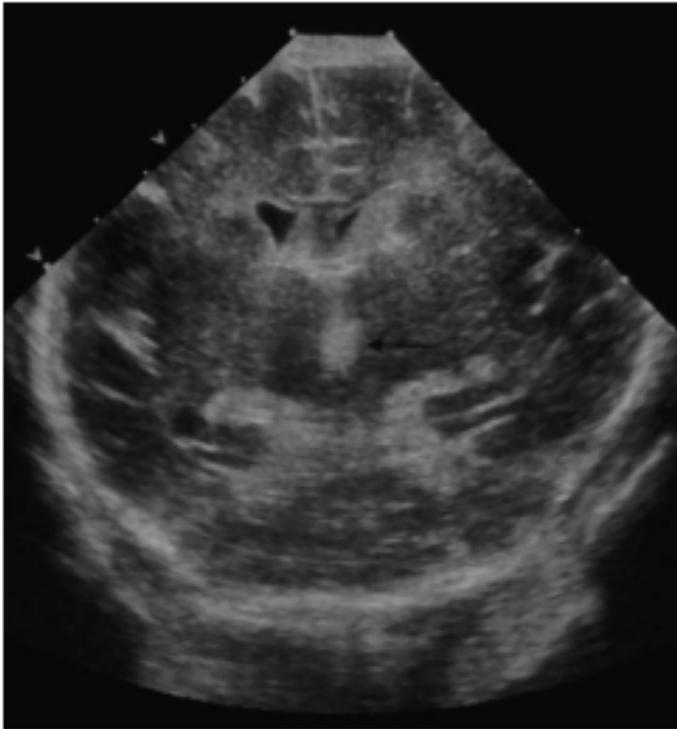


HIV GRADO 1





HIV GRADO II-III



Hemorragia Grado 2

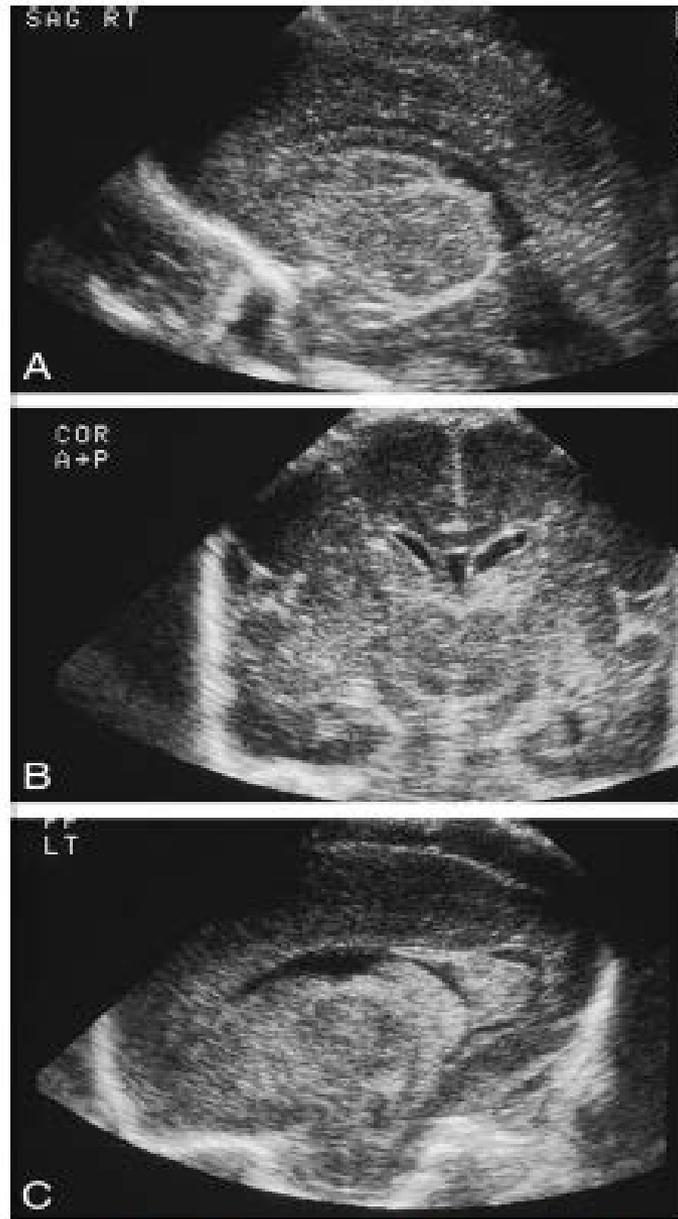
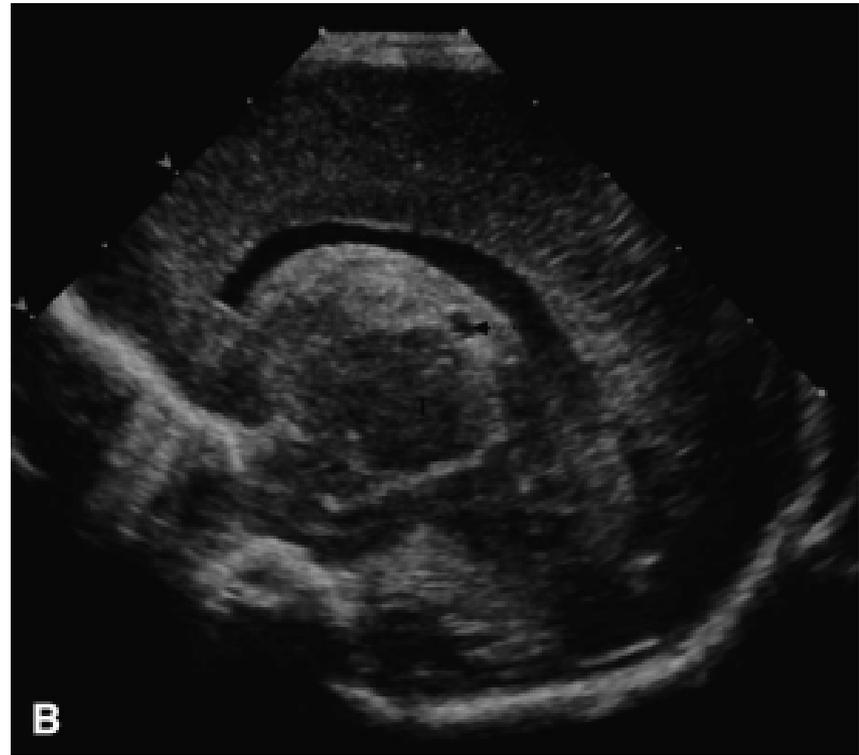
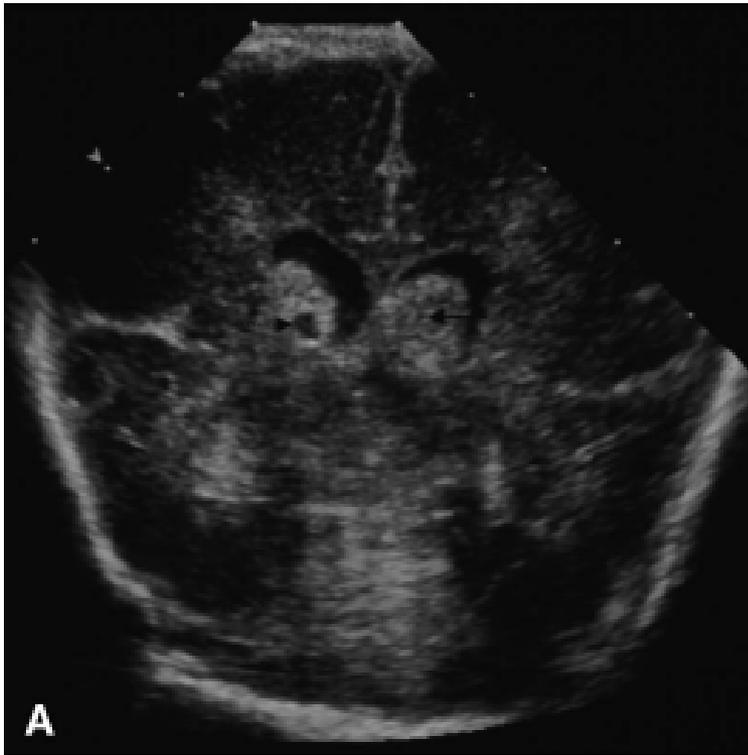


Figure 2. Grade 2 germinal matrix hemorrhage in a preterm infant on the third day of life. Views obtained with an 8 MHz

HEMORRAGIA GRADO 3 ESTABLECIDA



HiV GRADO III

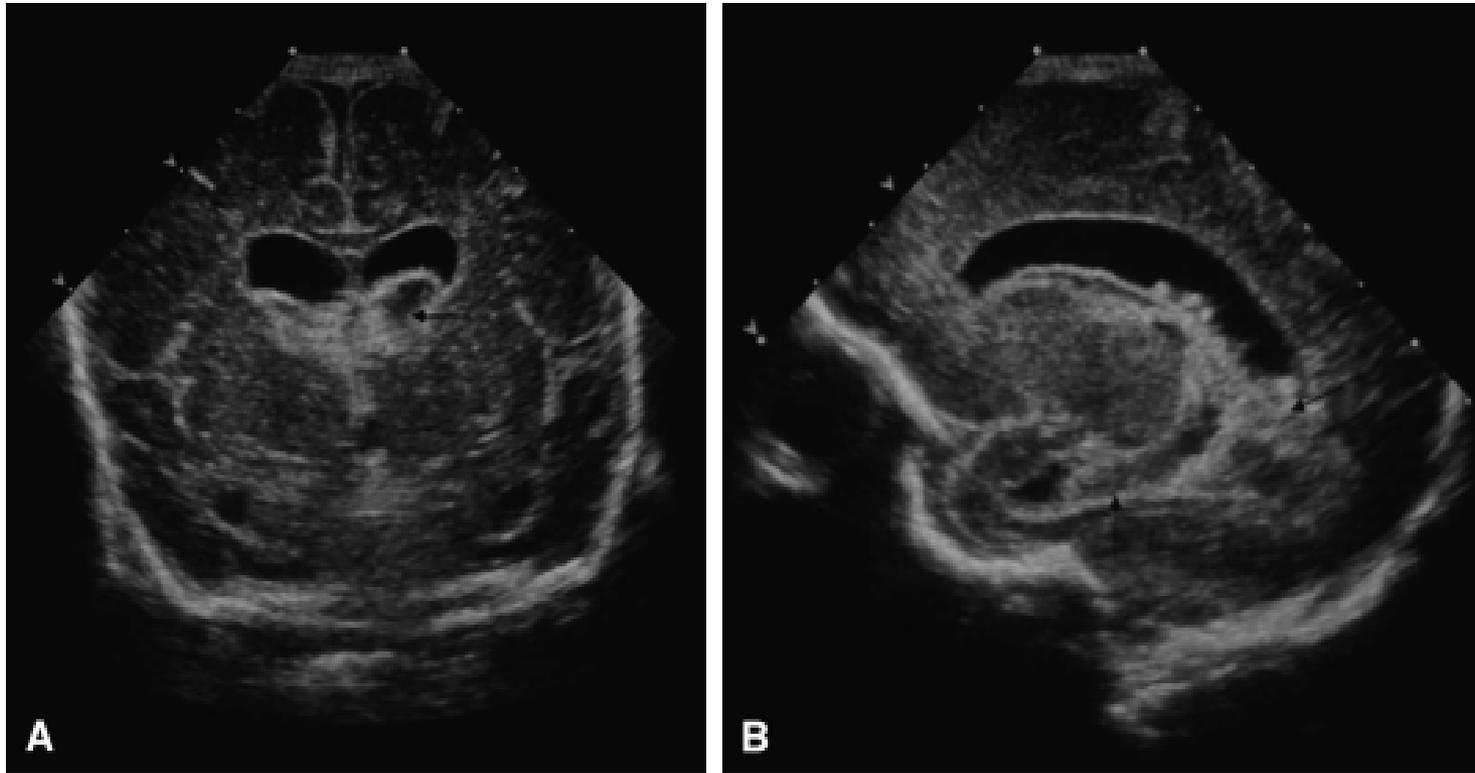


FIG. 15. Coronal (A) and left parasagittal (B) views using the anterior fontanelle approach. A. Moderate hydrocephalus of both lateral ventricles, with left ventricular clot containing an echogenic center, which is consistent with clot aging. There is further clot within the atrium, left occipital horn, and left temporal horn (B). Diagnosis: grade III IVH



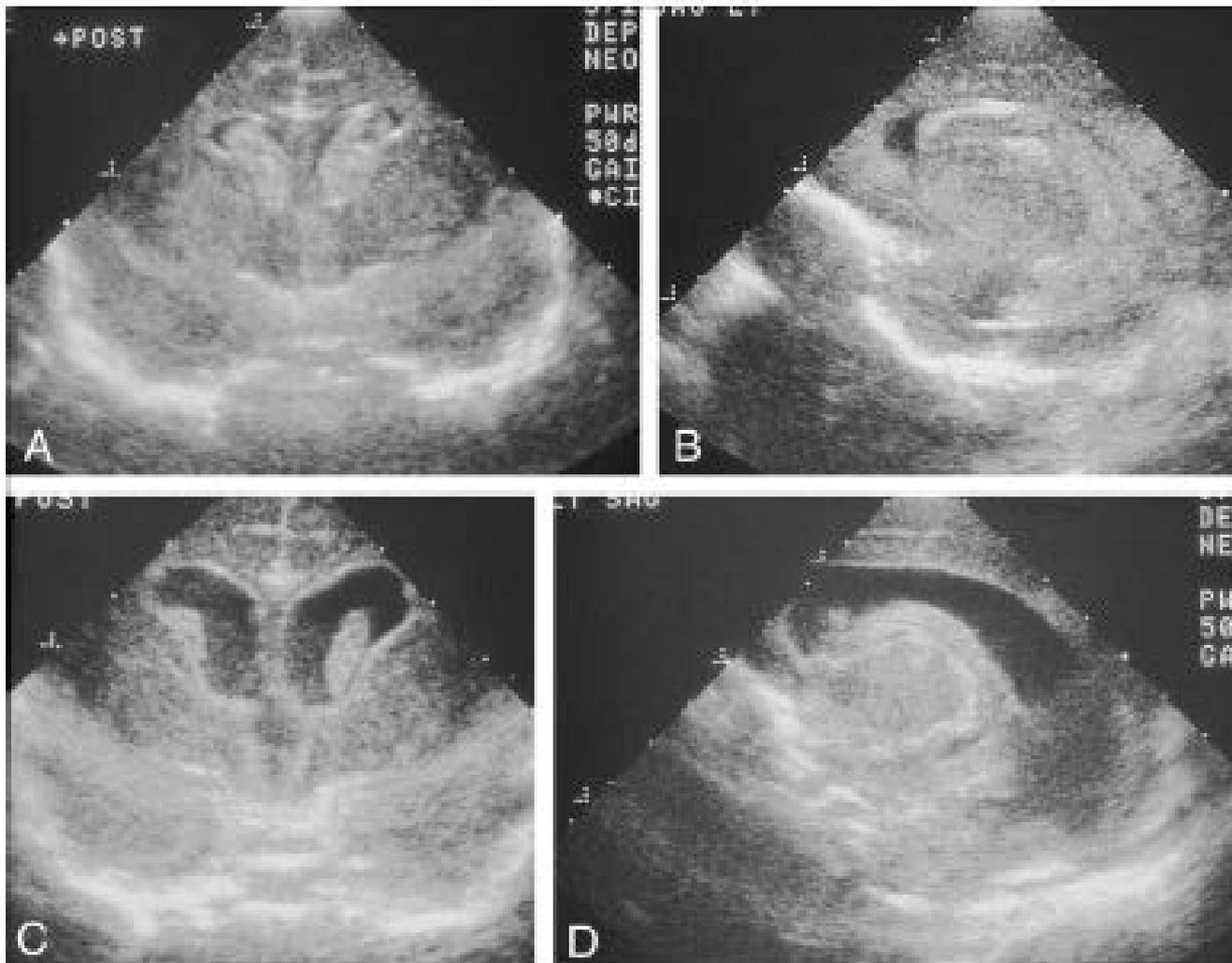
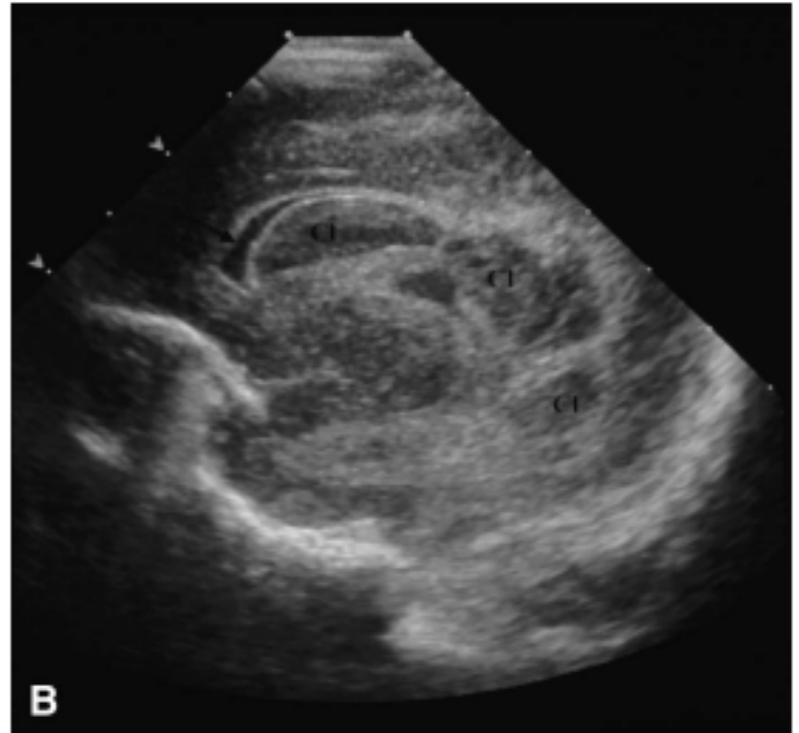
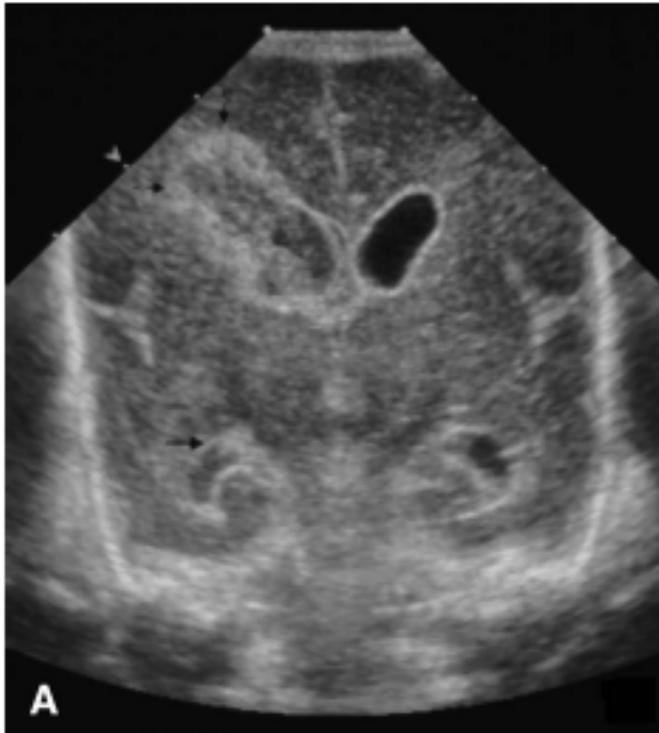


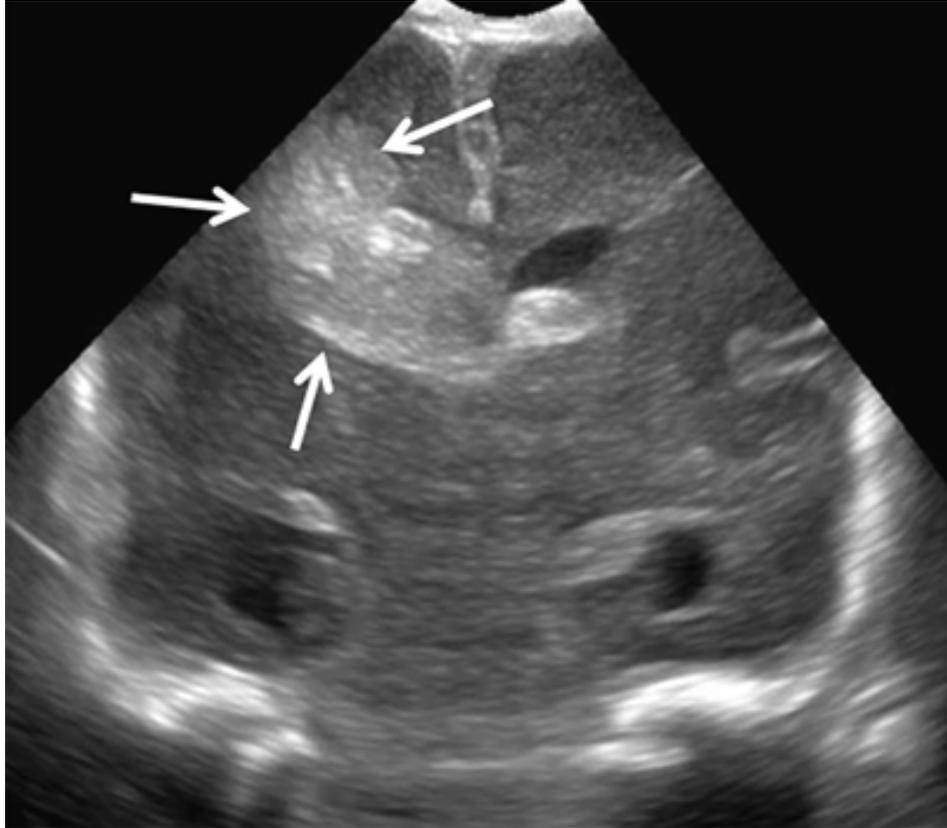
Figure 3. Grade 3 germinal matrix hemorrhage 3 and 10 days after birth. Views are obtained with an 8 MHz solid-state sector probe

HIV GRADO IV

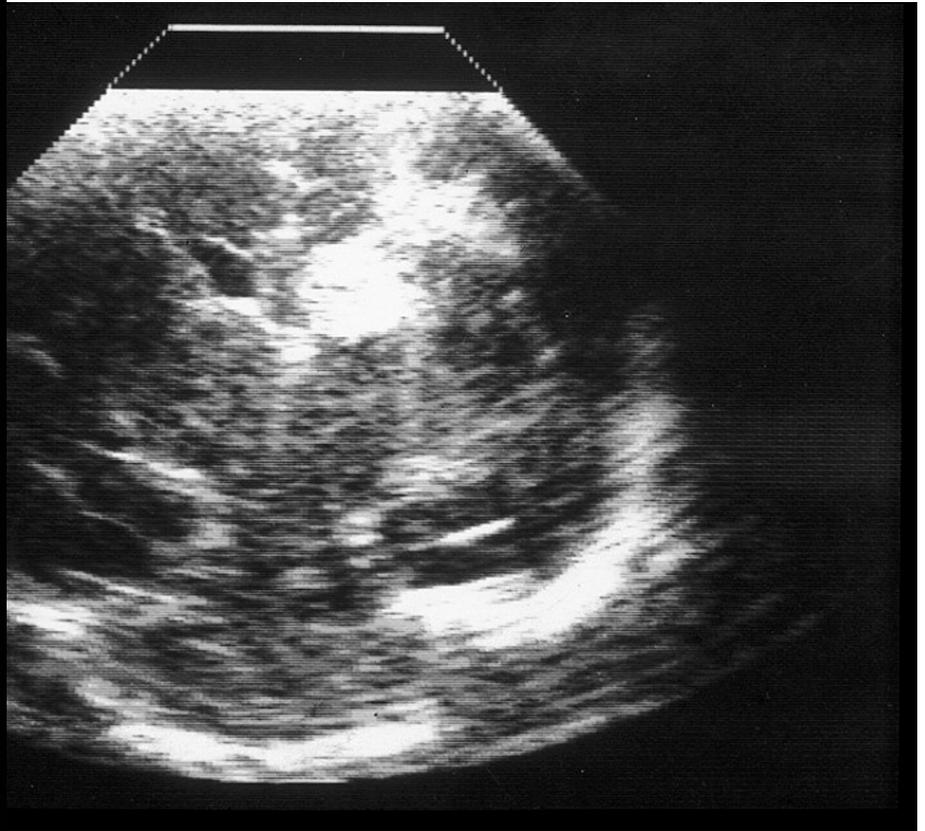
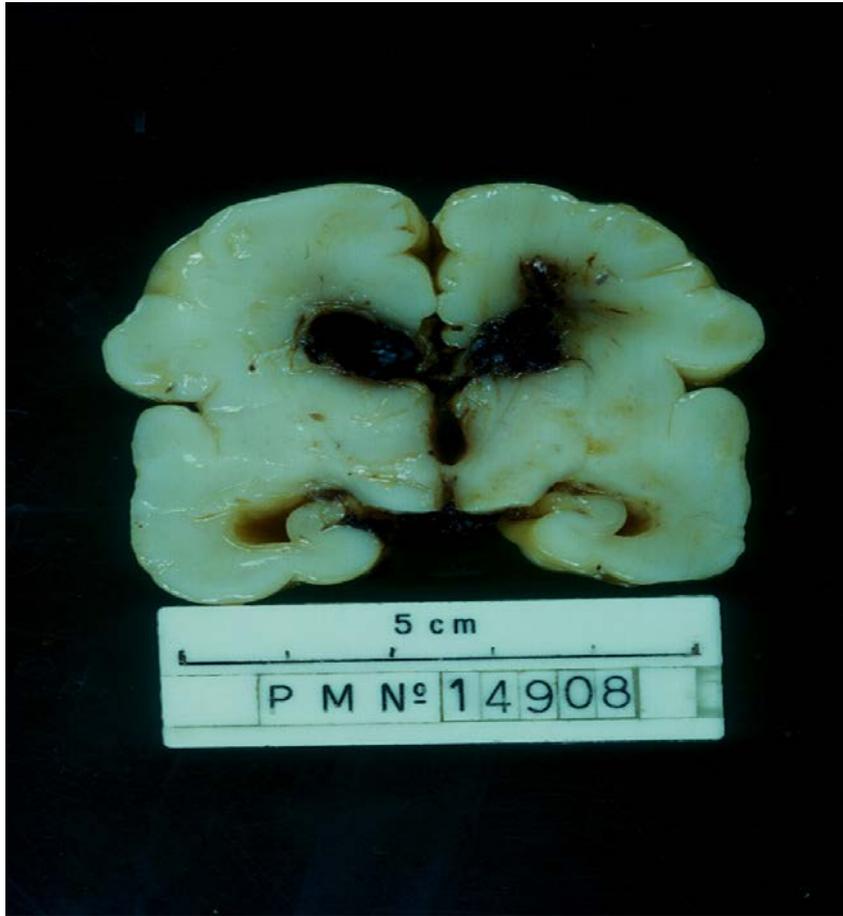


CUR
A+P





Hemorragia IV masiva con dilatación ventricular



HEMORRAGIA DEL PARENQUIMA



HEMORRAGIA DEL PARENQUIMA



HIDROCEFALIA POSTHEMORRAGICA

- **Hidrocefalia**
- 65% no presenta progresión de la dilatación
- La dilatación es “silenciosa” por un tiempo, antes de dar signos (aumento de la c. Cráneo, fontanela abombada, suturas separadas)

DAÑO CEREBRAL Y DILATACION VENTRICULAR

Daño de la sustancia blanca

Compresión axonal ,con posterior pérdida y gliosis

Disminución del flujo cerebral y del metabolismo tisular

Ecografías seriadas :

Lentamente progresivas(> 4 semanas) -seguimiento, ¿PLs?,acetazolamida?- muchas se estabilizan.

Rapidamente progresivas-drenaje ventricular (reservorio ,shunt VP)

Progresión detenida y luego resolución espontánea - 5% desarrollan hidrocefalia aún hasta 6 años después)

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR: EVOLUCION
NATURAL

```
graph TD; A[HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR: EVOLUCION NATURAL] --> B[DILATACION VENTRICULAR PROGRESIVA (35%)]; A --> C[NO DILATACION VENTRICULAR (65%)]
```

DILATACION
VENTRICULAR
PROGRESIVA (35%)

NO DILATACION
VENTRICULAR (65%)

HEMORRAGIA CEREBELOSA

- La condición se ha reportado en el 2,5% de los recién nacidos prematuros de alto riesgo, pero con el aumento del uso de la RMN neonatal, el diagnóstico se hace con más frecuencia y la incidencia reportada se reporta ahora entre 2% y 19% .
- La alta incidencia Incluye todas las lesiones punteadas, que no se ven con la ecografía que es incapaz de reconocer las lesiones de menos de 4 mm, las que son identificadas solo con RMN

OTRAS LESIONES: DAÑO CEREBELOSO

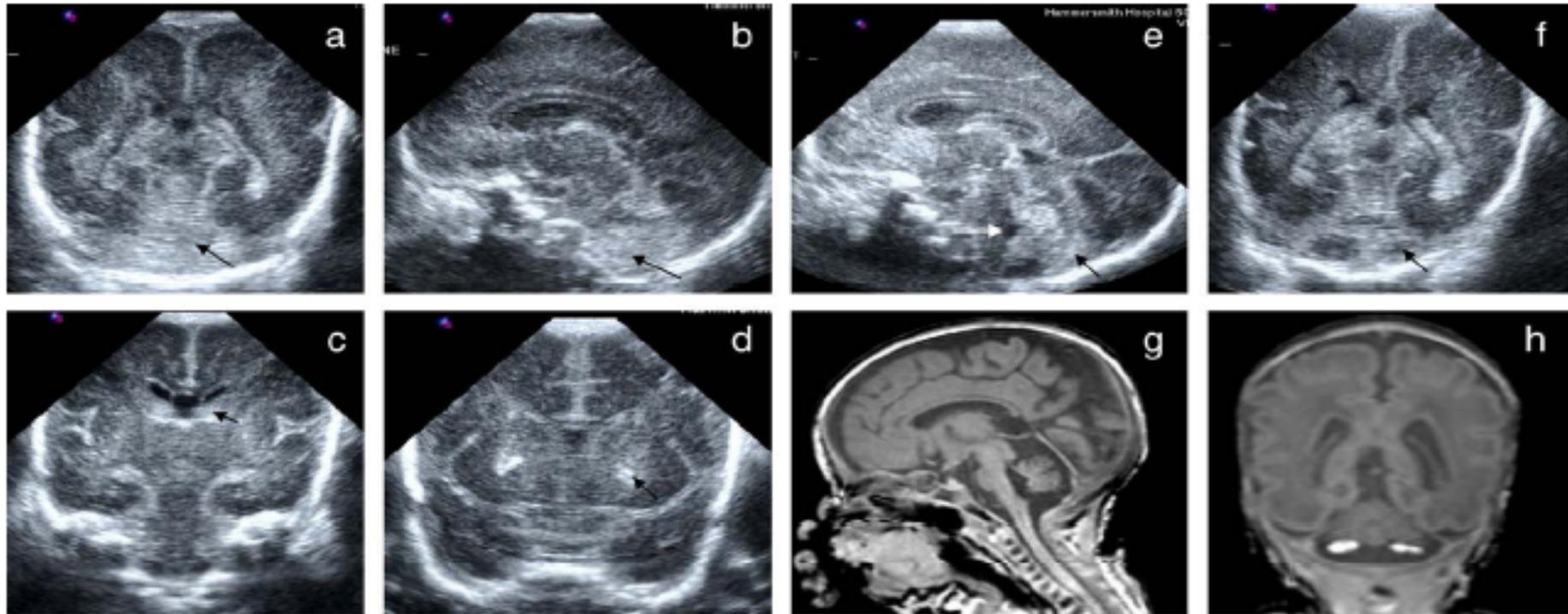


Figure 1 Series of ultrasound images from a 24-week IUGR infant. (a, b) Day 2 showing abnormal echogenicity and loss of definition of the cerebellum suggestive of haemorrhage; (c, d) 4- to 6-week scans showing the development of echogenicity in the caudothalamic notch (c) and lenticulostriate vasculopathy (d); (e) 8-week scan showing a widened 4th ventricle and persisting abnormal echogenicity behind the cerebellum; and (f) areas of low echogenicity within small cerebellar hemispheres. (g, h) MRI scan at term equivalent age showing an obvious 4th ventricle, small vermis and cerebellar hemispheres with haemorrhage and also an increased interhemispheric fissure and widened extracerebral space (also seen on cUS, images not shown). All the abnormality that is seen on the MRI was seen on cUS. Additionally the cUS showed the development of echogenicity in the caudothalamic notch and the LSV not seen on the term MRI.

HEMORRAGIA CEREBELOSA

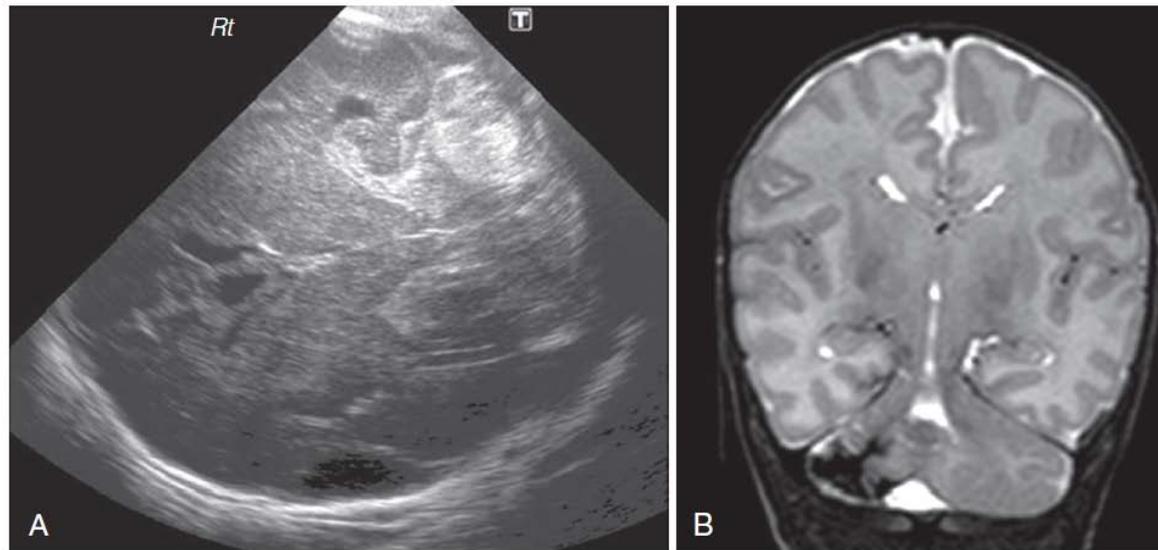


Figure 60-4 **A**, Cranial ultrasonography, axial scan through the temporal bone, shows a large right cerebellar hemorrhage. **B**, The magnetic resonance image, T2-weighted, spin echo sequence still shows evidence of blood (low signal intensity) at term equivalent age, as well as atrophy of the right cerebellar hemisphere.

MANEJO

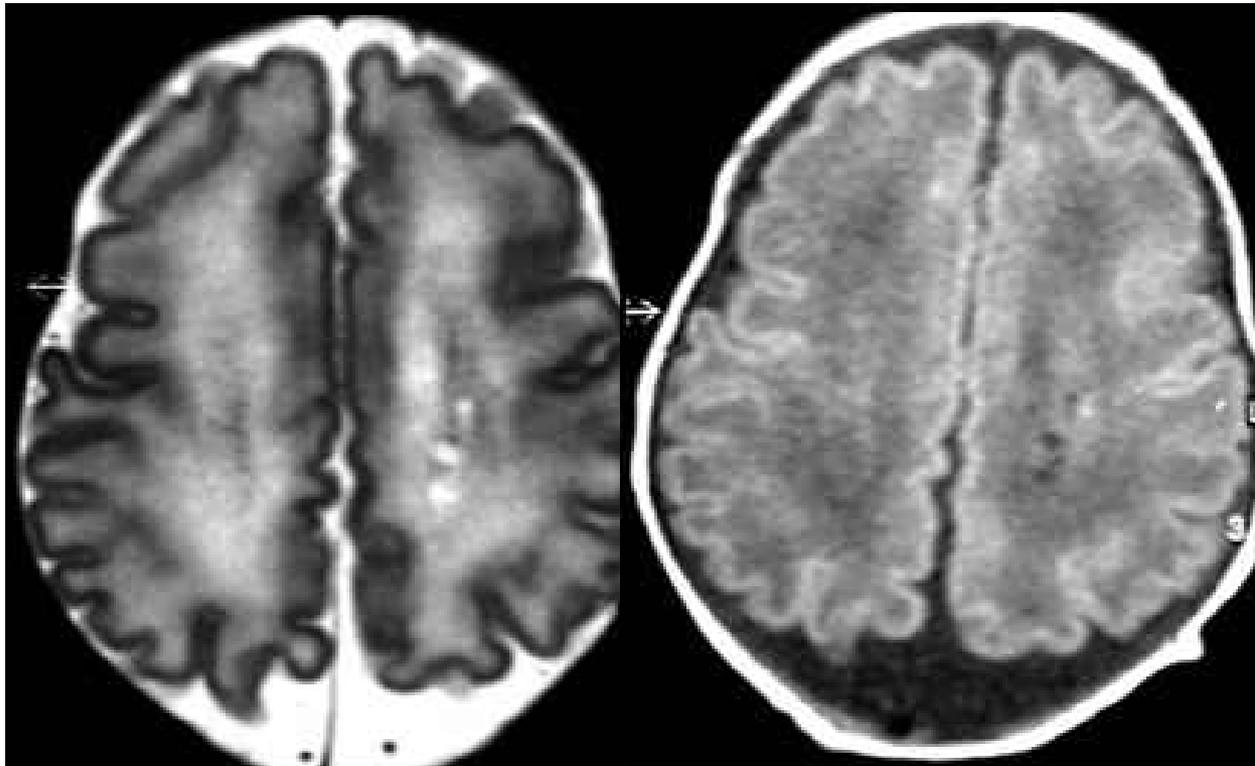
- El manejo clínico de niños que tienen un HIV no es diferente del de otros niños prematuros de riesgo.
- La manipulación mínima, la prevención de las fluctuaciones de la presión arterial o los niveles de CO₂, la prevención de la respiración contra el ventilador y la optimización de cualquier coagulopatía pueden ayudar a prevenir la extensión de la hemorragia inicial
 - Una transfusión de sangre puede ser necesaria en el caso de una HIV grande asociada con una caída en la hemoglobina.
- El monitoreo electroencefalográfico continuo puede ser útil en la detección de convulsiones subclínicas
- El uso de la terapia fibrinolítica en un intento de resolver el coágulo inicial ha sido decepcionante y puede incluso resultar en resangrado.
- Los escaneos ultrasonográficos repetidos están indicados para diagnosticar la dilatación ventricular poshemorrágica. La dilatación ventricular observada en la ecografía craneal suele preceder al desarrollo de síntomas clínicos en varias semanas. Los signos clínicos son una fontanela llena, diastasis de las suturas, y un rápido aumento en el tamaño de la cabeza. Sunsetting de los ojos es un signo tardío.
-

NEURODESARROLLO

- Los datos sobre los resultados neurológicos y de desarrollo a largo plazo se refieren principalmente a los niños que tuvieron una HIV grande con o sin daño parenquimatoso.
- Los datos de seguimiento todavía se basan principalmente en datos neonatales de ultrasonografía.
- No se considera que los niños con hemorragias pequeñas presenten mayor riesgo de desarrollar una discapacidad importante, a pesar de que se ha visto resultados más bajos en las pruebas de evaluación de la integración visual-motora
- Los estudios tridimensionales de imágenes volumétricas han mostrado volúmenes reducidos de materia gris a término (MDI) en las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley-II, pero esto sólo es significativo en los niños más inmaduros con una gestación menor de 30 semanas. El riesgo de un mal pronóstico aumenta significativamente con la presencia de dilatación ventricular posthemorrágica (50%) e incluso más en aquellos que requieren inserción vfálvulas de derivación VP(75%)
-

LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

Leucomalacia Periventricular

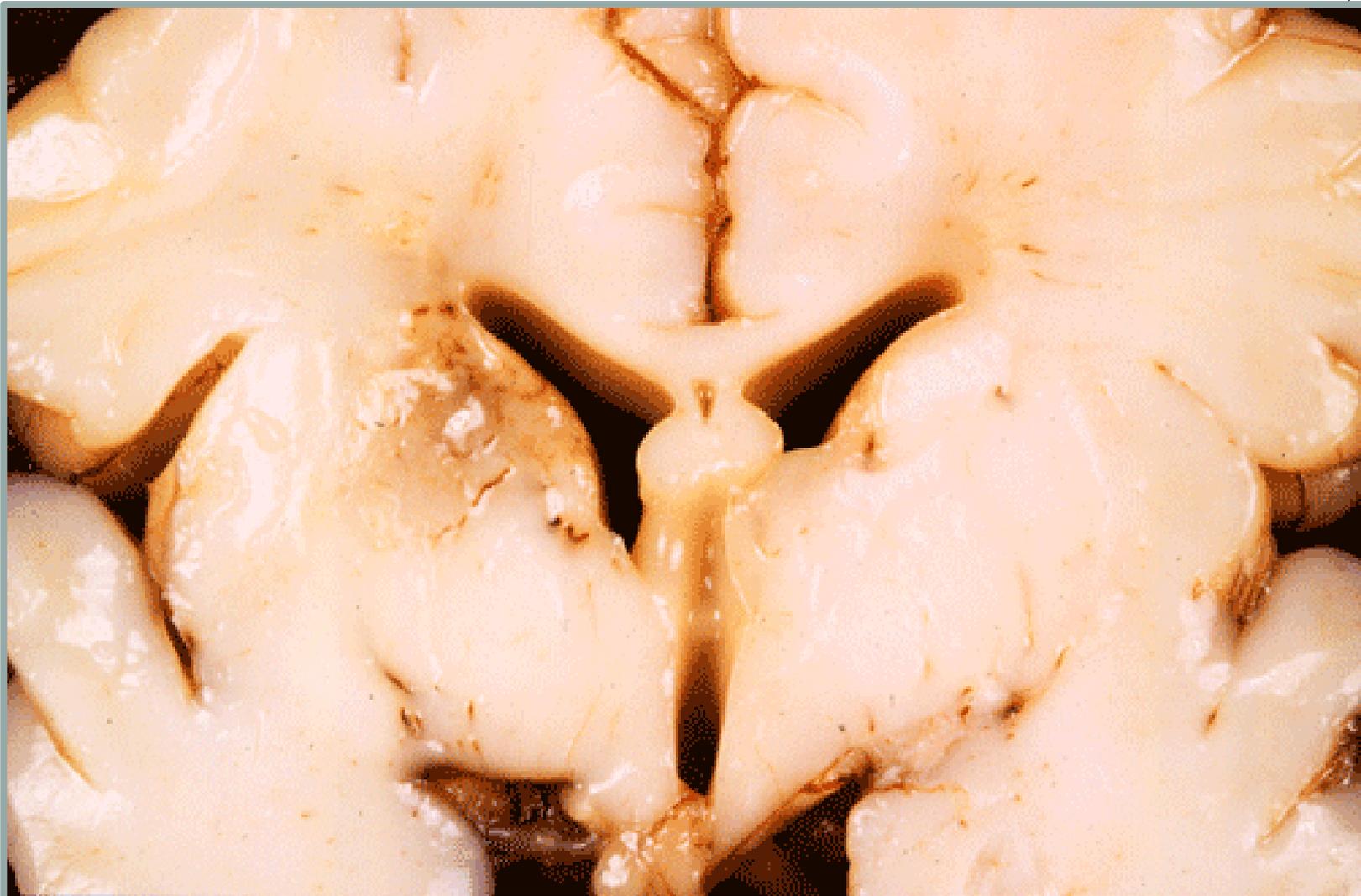


T2

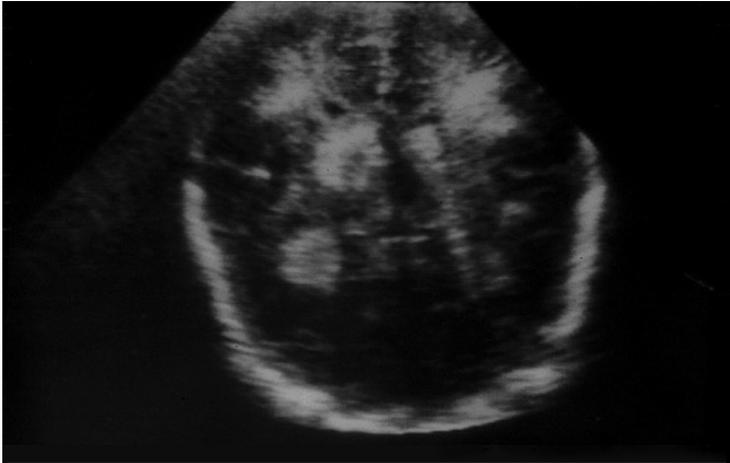
T1



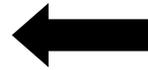
MRI vs US



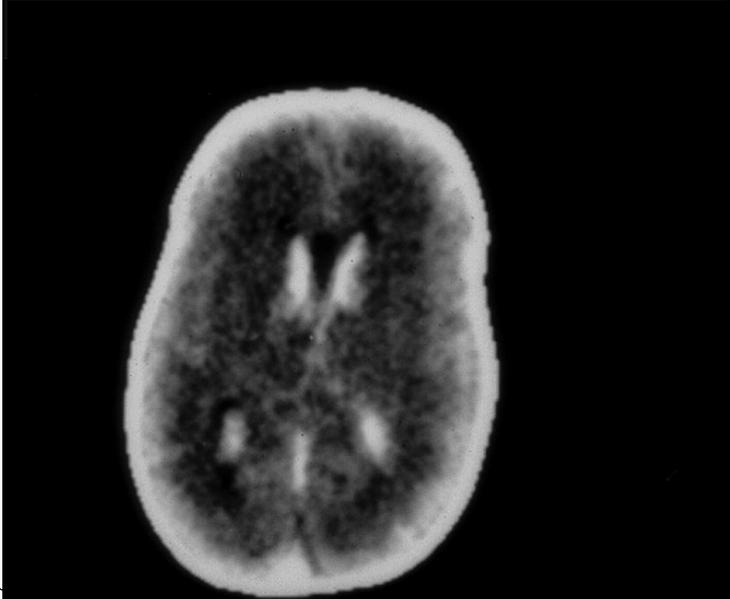
Ultrasonido



precoz



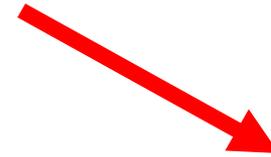
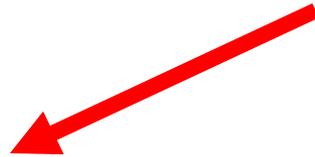
tardío



Hipoxia-isquemia celular



Glicólisis anaeróbica



↑ ácido láctico

↓ ATP

↑ adenosina



Falla de bombas iónicas
de la Mb Celular

Células Afectadas? Mecanismos de daño?

- Resonancia Nuclear Magnética
 - Lesiones de la sustancia blanca llevan a alteraciones permanentes de la mielinización.
 - El período de mayor vulnerabilidad es previo a la mielinización axonal (23-32 semanas)
- ...esto sugiere...
- Daño causado a través de células en la sustancia blanca específicas a la correspondiente etapa del desarrollo :oligodendrocitos.

MECANISMOS DE DAÑO

- A. Daño a poblaciones celulares específicas del desarrollo
 1. Oligodendrocitos
 2. Células de la Subplaca neuronal
 3. Microglia

- B. Factores Bioquímicos
 1. Glutamato: ***Excitotoxicidad***
 2. Adenosina
 3. Radicales Libres, hierro: ***Estrés Oxidativo***
 4. Citoquinas inflamatorias



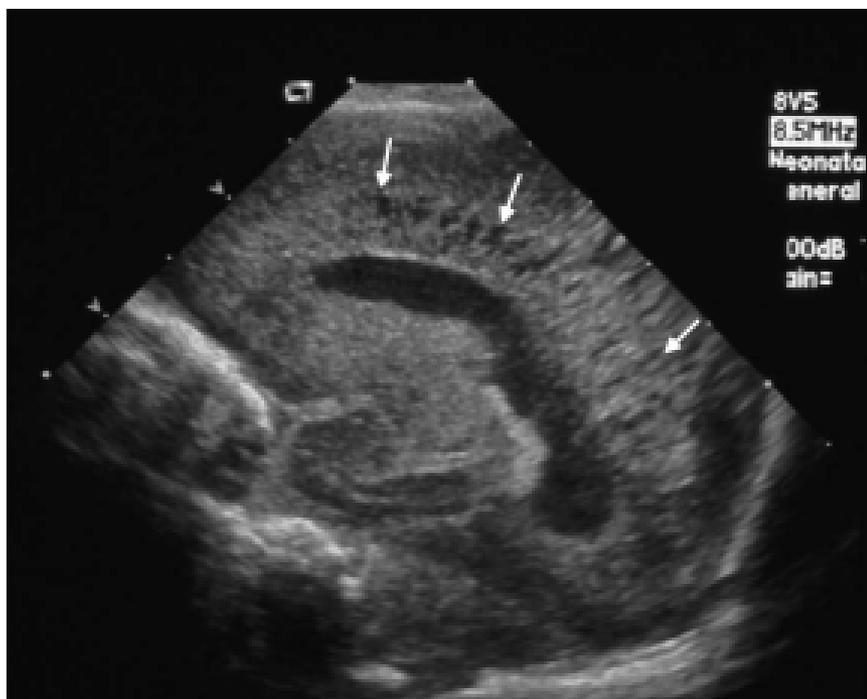
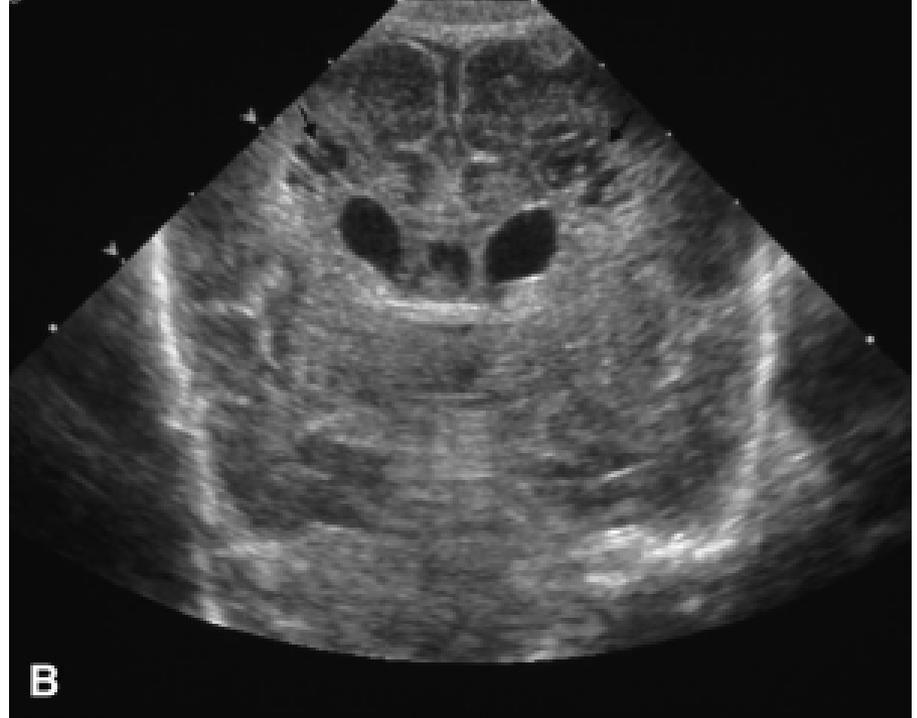
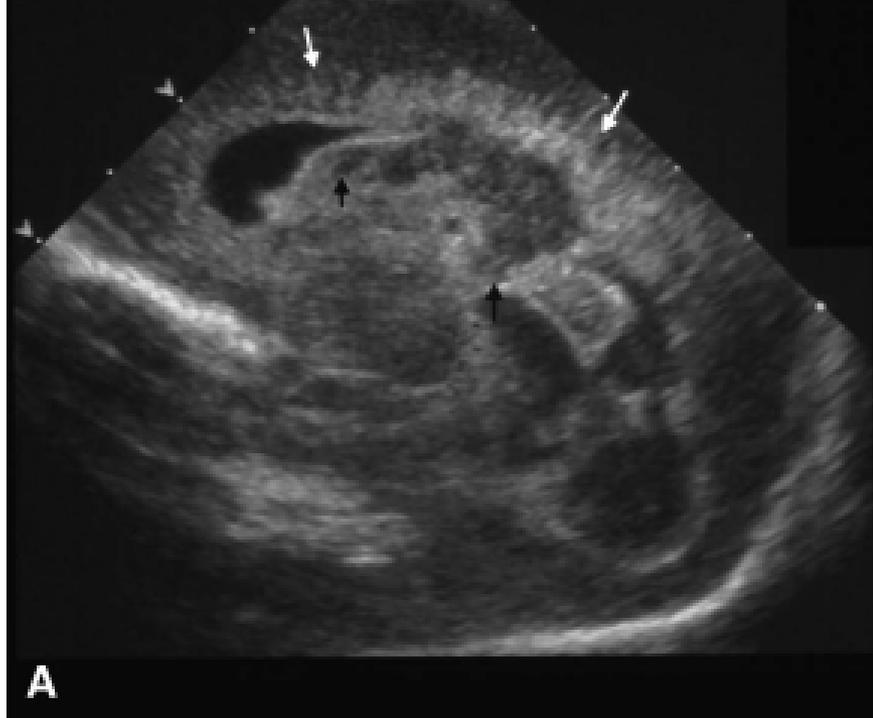
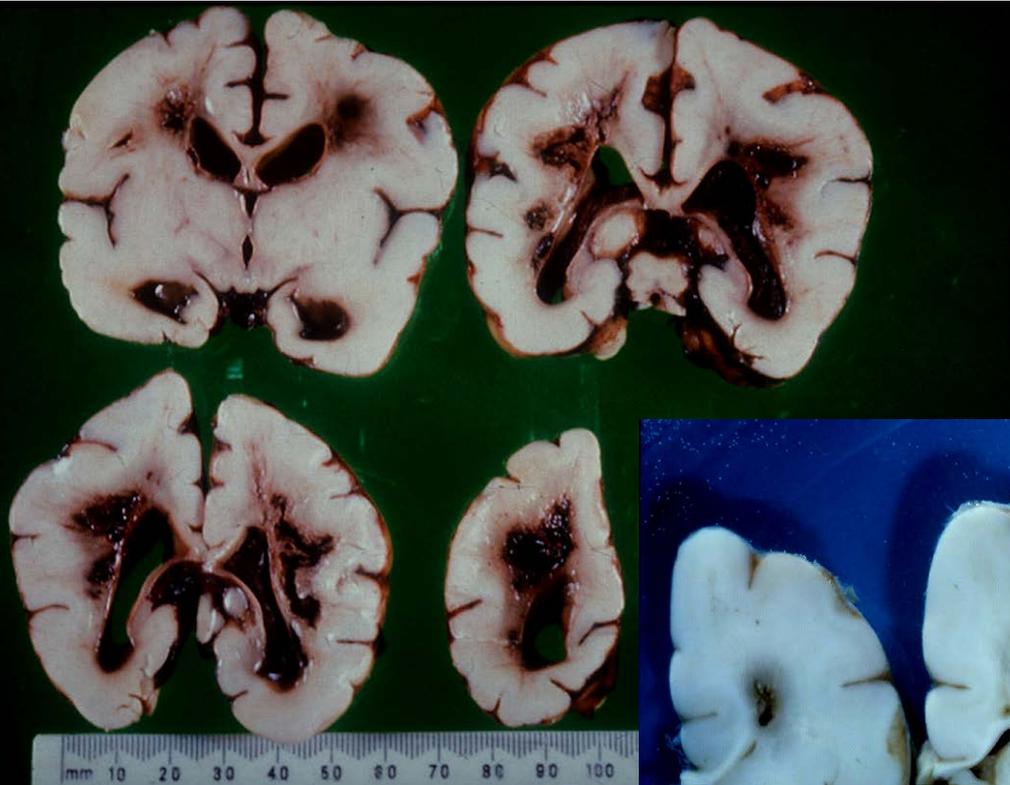


FIG. 19. A. Right parasagittal image using the anterior fontanelle approach. There is clot in the dilated body of the right lateral ventricle (Cl) and an echogenic area superior to the lateral ventricle (solid arrows). Image is consistent with grade IV IVH or grade III IVH with acute PVL. The same patient, only days later, showed acute cystic PVL superior and lateral to the frontal horns (B), adjacent to the lateral ventricular body, and in peritrial area (arrows) (C), corresponding with the echogenic area in A.

Factores de Riesgo de LMPV (Zupan et al Dev Med and Chil Neur 1996, 38, 1061-1067)

- 1. 27-30 sem gestación mayor incidencia
- 2. Menor en prematuros de menos de 27 semanas
- 3. RPM de más de 12 hrs.
- 4. Infección intrauterina
- 5. Combinación de RPM e infección intrauterina tienen la más alta incidencia =22 %
- Los factores postnatales no parecen ser importantes, excepto NEC y vólvulo (patógenos entéricos + liberación de endotoxinas?)
-
- Ecodensidades periventriculares transitorias: riesgo de handicaps menores.

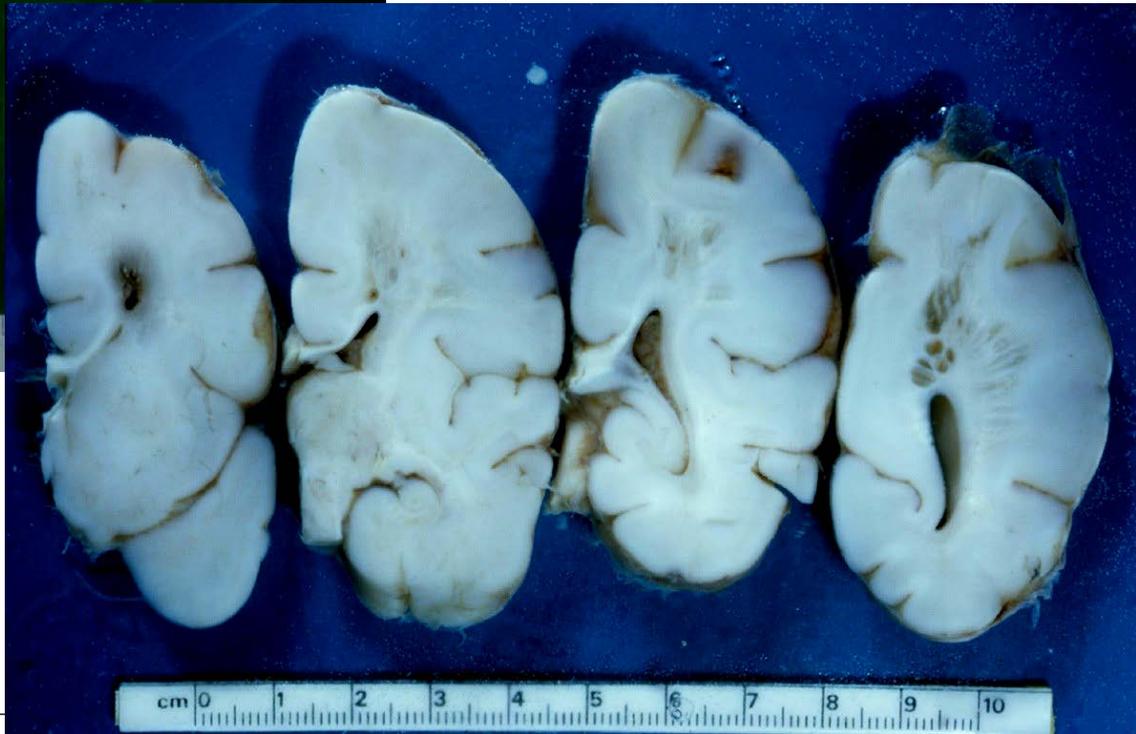
Leucomalacia Periventricular



Precoz



tardía



LMPV quística:

- LMPV quística:
- 1. Alto riesgo de PC ,especialmente lesiones extensas.
- 2. Retraso cognitivo
- 3. Mayor mortalidad antes de los 2 años
-
- (Rogers et al J. Peds vol 125, 1, s1-s8) (Ringelberg and van de Bor
Neuropediatrics, 24, 1993, 269-273) (Fawer et al, Arch Dis Chil 1987,
62, 30-36)



Photo courtesy of Keri Duckett Photography