

Enfermedad vascular cerebral isquémica en paciente joven secundaria a deficiencia de proteína S



José Luis Gutiérrez Morales^a, Rogelio Domínguez Moreno^b,
Mario Morales Esponda^b y Natalia Lorena Rossiere Echazarreta^b

RESUMEN

Introducción: La enfermedad vascular cerebral (ECV) de tipo isquémica en paciente joven es propia del grupo etario menor de 45 años. El protocolo de estudio de los pacientes jóvenes con EVC debe incluir la búsqueda de etiologías diferentes a las características de la mayoría de la población, entre ellos la deficiencia de proteína S, causante del 5% de los episodios trombóticos en pacientes jóvenes; se menciona un caso de EVC en paciente joven debido a la deficiencia de proteína S en asociación con hipotiroidismo primario y desarrollo secundario de síndrome de Déjerine-Roussy.

Caso clínico: Paciente femenina de 45 años de edad que ingresa a urgencias por cuadro de monoparesia en miembro pélvico izquierdo. A la exploración física se encuentra estuporosa con hemiparesia izquierda y disestesias de la misma localización con signos vitales normales. Se detecta deficiencia de proteína S de la coagulación e hipotiroidismo primario. En la tomografía se revela infarto con transformación hemorrágica en tálamo derecho.

Discusión: La lesión isquémica se transformó en hemorrágica probablemente porque el hipotiroidismo primario condicionó la disminución del factor de von Willebrand y el factor VIII de la coagulación.

Palabras clave: Déjerine-Roussy, estado procoagulante, EVC, hipotiroidismo, paciente joven, proteína S.

Ischemic cerebrovascular disease in a young patient secondary to protein S deficiency: case report

SUMMARY

Introduction: Ischemic vascular disease in young patients

is defined as the one that occurs in people under 45 years of age. The study protocol of young patients with this problem should include a search for etiologies different from the frequent or traditional ones, for example, Protein S deficiency which causes 5% of thrombotic episodes in young patients. We present a case of stroke in a young patient due to protein S deficiency associated with primary hypothyroidism, and Déjerine- Roussy syndrome secondarily acquired.

Case Presentation: A 45 year-old female was admitted to the ER presenting monoparesis of the left pelvic limb. On physical examination she was stuporous with left hemiparesis and dysesthesias on the same side. Vital signs were normal. On laboratory studies protein S deficiency and primary hypothyroidism were found. The CT showed infarction with hemorrhagic transformation in the right thalamus.

Discussion: The ischemic lesion probably became hemorrhagic as a result of the primary hypothyroidism that may have caused a decrease of Von Willebrand and Factor VIII coagulation factors.

Key Words: Déjerine-Roussy, procoagulant state, stroke, hypothyroidism, young patient, protein S.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) de tipo isquémica en paciente joven es la presencia de un deterio-

^aNeurólogo. Servicio de Neurología Clínica. Hospital Regional de Coatzacoalcos "Dr. Valentín Gómez Farías". Coatzacoalcos. Veracruz

^bEstudiante de Medicina. Universidad Veracruzana Campus Minatitlán. Minatitlán. Veracruz

Solicitud de sobretiros: rogelio_dm@hotmail.com

ro agudo neurológico de origen vascular no hemorrágico en pacientes menores de 45 años.¹

A la EVC se le considera propia de los pacientes ancianos, el 5% ocurre en personas jóvenes y cada vez se reportan más casos, por lo cual en estos pacientes es necesario descartar causas no habituales, por ejemplo, alteraciones de los anticoagulantes naturales como la deficiencia de proteína S.²

Describimos un caso de EVC en paciente joven debido a la deficiencia de proteína S en asociación con hipotiroidismo primario y desarrollo secundario de síndrome de Dejerine-Roussy.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 45 años de edad que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Regional de Coatzacoalcos, Veracruz, México “Valentín Gómez Farías” con monoparesia del miembro pélvico izquierdo y que posteriormente, en el transcurso de 6 horas, se generaliza al hemicuerpo ipsilateral.

En sus antecedentes patológicos se menciona hipotiroidismo sintomático con mal apego al tratamiento 2 años previos al EVC. En sus antecedentes heredofamiliares refiere diabetes mellitus tipo 2 en 2 hermanos y padre fallecido por carcinoma gástrico.

En la exploración neurológica se identifica estupor, hemiparesia izquierda 3/5 y disestesias del hemicuerpo izquierdo, la evaluación por el servicio de cardiología con apoyo de electrocardiografía y ecocardiografía sin encontrar alteraciones cardiovasculares. Los exámenes de laboratorio tomados después del egreso muestran colesterol total 200 mg/dl, triglicéridos 56 mg/dl, lactato deshidrogenasa 420 U/L, proteína C 97.2% (70-140%), proteína S 59.2% (65-140%), antitrombina III 29.5 mg/dl (24.9-33.1 mg/dl), eritrocitos 3.9 mil x mm³, Hb 11.4 g/dl, Hto 33.6%, leucocitos 7,200 x mm³, plaquetas 225,000 x mm³, glucosa 85 mg/dl, urea 27 mg/dl, creatinina 0.8 mg/dl, proteínas totales 8 g/dl, albúmina 4.4 g/dl, TSH 150 mUI/l (0.34-5.6 mUI/l), T4L 0.40 ng/dl (6.09-12.3 ng/dl), T3L 0.76 pg/ml (0.87-1.78 pg/ml).

La tomografía axial computarizada (TAC) muestra en la fase aguda transformación hemorrágica de infarto cerebral en el tálamo derecho con edema perilesional sin extensión a ventrículos laterales (**fig. 1**).

La resonancia magnética tomada 2 años después

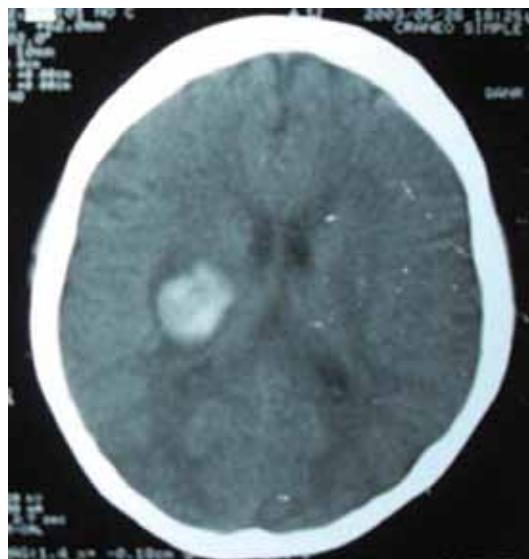


Figura 1. TAC de cráneo con infarto talámico derecho con transformación hemorrágica, lesión redonda hiperdensa que involucra el brazo posterior de la capsula interna

muestra en la secuencia T2 una imagen hipointensa de aproximadamente 1 cm en la parte posterior del tálamo derecho con hiperintensidad central, en la secuencia T1 de cortes axiales se observa una lesión que va desde las partes centrales hasta la región posterior del tálamo derecho comprometiendo el brazo posterior de la cápsula interna (**fig. 2**). La angiorensonancia no mostró alteraciones patológicas.

La paciente se encuentra actualmente con funciones mentales superiores normales, hemiparesia izquierda 3/5 con espasticidad moderada, rotación interna del pie izquierdo que condiciona marcha parética, pruebas cerebelosas no valorables debido a la hemiparesia. Asimismo, manifiesta dolor ardoroso en hemicara izquierda y disestesias en miembro pélvico izquierdo, por lo cual en conjunto se integra el síndrome de Dejerine-Roussy. Tiene mejoría de síndrome doloroso central con gabapentina y sintomáticos; recibe terapia física. Se le aplicó botox para la espasticidad y lleva control con el servicio de endocrinología donde le dan levotiroxina. Se realiza doppler transcraneal de control en la consulta externa, el cual resulta dentro de los rangos normales sin alteraciones de velocidades de flujo, índices de pulsatilidad o resistencia.

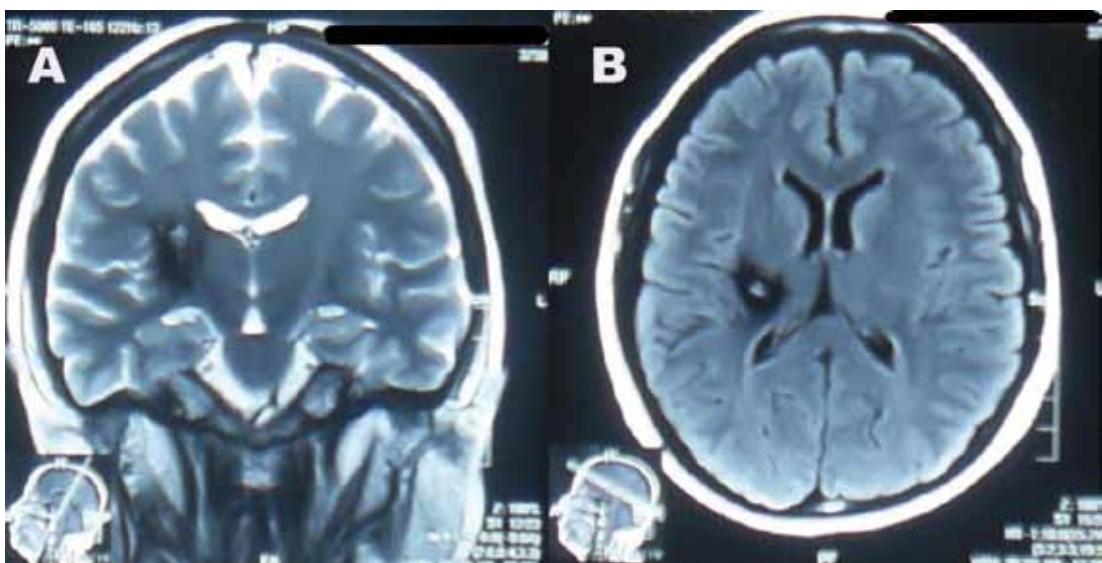


Figura 2. Resonancia Magnética A) T2 corte coronal muestra cicatriz por infarto a nivel del tálamo derecho con un centro hiperintenso rodeado de un halo hipointenso; B) T1 corte axial se observa la misma lesión que abarca el brazo posterior de la capsula interna Ipsilateral

DISCUSIÓN

Según Chimowitz las etiologías de la EVC en paciente joven pueden agruparse en 7: aterosclerosis de grandes arterias en pacientes con predisposición, oclusión de grandes y medianas arterias de origen no aterosclerótico, cardioembolismo, oclusión de pequeñas arterias penetrantes, estados protrombóticos, misceláneos y EVC criptogénico.^{3,4} Actualmente, con los nuevos recursos diagnósticos, es más frecuente encontrar las etiologías de los eventos en pacientes jóvenes, con lo que disminuye el porcentaje de casos idiopáticos.

La deficiencia de proteína S se presenta en 1/15000 a 1/20000 y es responsable de aproximadamente 5% de episodios trombóticos que no tienen explicación.⁵ Los factores anticoagulantes naturales incluyen a la proteína S, proteína C, antitrombina III (AT-III), trombomodulina, plastina y prostacilinas.⁶ El sistema fibrinolítico incluye al activador del plasminógeno tisular, plasminógeno y plasmina, el cual limita la extensión de la trombosis.⁷⁻⁹

La proteína S sintetizada en el hígado principalmente (vitamina K dependiente) funciona como un cofactor para la proteína C activada en la membrana vascular para facilitar la degradación de factores coagulantes Va y VIIa, regulando a la baja la formación del coágulo y promoviendo la fibrinólisis, el 40% se

encuentra libre y es el único que tiene actividad de cofactor de la proteína C activada.¹⁰⁻¹²

La deficiencia de proteína S puede ser adquirida o congénita, la primera ocurre en enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, durante tratamiento con warfarina, altas dosis de estrógenos, diabetes mellitus tipo I, embarazo, período postparto, VIH y en las fases agudas de los episodios trombóticos, por lo cual no debe ser interpretada como una verdadera deficiencia de proteína S congénita.¹³ La congénita permanece asintomática en el 68% de los casos, la trombosis puede ser recurrente y se presenta por primera vez alrededor de los 22 años de edad;¹⁴ la mayoría causan trombosis venosa más frecuentemente que trombosis arterial y no causan anormalidades en las pruebas de coagulación habituales.¹⁵

Las trombosis venosas en sitios inusuales (mesentéricas, hepáticas o cerebrales) sugieren estados protrombóticos como causa. Los estados protrombóticos hacen sinergia con la aterosclerosis en pacientes de edad avanzada, lo que vuelve más difícil la evaluación del papel de los estados protrombóticos como causa etiopatogénica.¹⁶

Barinagarrementeria y cols. estudiaron a 36 pacientes jóvenes con infarto cerebral criptogénico y encontraron en 25% alguna deficiencia de anticoa-

gulantes naturales. En 6 de los 8 pacientes con anomalía la deficiencia correspondió a la proteína S.¹⁷ Green y cols. publicaron una serie que incluía 6 mujeres y 2 varones con EVC y deficiencia asociada de proteína S. Seis de los 8 casos se manifestaron inicialmente como isquemia cerebral.¹⁸

Durante el curso del hipotiroidismo disminuye la actividad del factor VIII y del factor de von-Willebrand; la transformación hemorrágica del trombo pudo ser secundaria a esta coagulopatía asociada a hipotiroidismo o a recanalización del trombo.¹⁹⁻²¹

La paciente desarrolla síndrome de Dejerine-Roussy, que se caracteriza por dolor de difícil tratamiento, intenso, constante con sensación quemante asociado a hiperestesia dolorosa y paresias.²² Se exacerba por estímulos sensoriales, movimientos o emociones fuertes, se sabe que es secundario a lesión de la vía espinotalámica. Los dolores centrales se instalan de inicio en 11 a 59% en las lesiones talámicas derechas, como es el caso de nuestra paciente.

Los pacientes con esta deficiencia probablemente deberán permanecer con terapia anticoagulante de por vida, el manejo terapéutico incluye fármacos como heparina, warfarina y clopidogrel aunque la estabilidad a largo plazo puede permitir suspender la heparina y continuar con clopidogrel a dosis única de 75 mg/día.²³

En conclusión, la medición de proteína S total y libre, antitrombina III, niveles de proteína C entre otros estudios, deben ser parte de la evaluación para cualquier adulto joven que ha tenido un infarto cerebral.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán, jefe de Enseñanza del Hospital General de Zona N.º 32, IMSS. ●

BIBLIOGRAFÍA

- Olmos Olmos AA, Nuñez Orozco L. Enfermedad vascular cerebral isquémica en menores de 45 años. *Rev Mex Neuropatol*. 2000;1:5-11.
- Kappelle LJ, Adams HP, Heffner ML, et al. Prognosis of young adults. *Stroke*. 1994;25:1360-5.
- Chein We, Huey JL, Yi SH. Evident risk factors for younger stroke patients in Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1995; 5:158-16.
- Chimowitz MI. Ischemic stroke in the young. In: primer on cerebrovascular diseases. Academic Press. 1997:330-2.
- Burneo de las Casas J. Ataques cerebrovasculares isquémicos en pacientes jóvenes. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Med Hered*. 1999;10:167-74.
- Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ. Proteína C, proteína S y trombomodulina. Uno de los mecanismos antitrombóticos naturales. *Rev Invest Clin*. 1990;42:54-62.
- Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados protrombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol*. 1998;26:85-91.
- Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med*. 1986;314:1298-300.
- Dahlback B. Protein S and c4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost*. 1991;66:49-61.
- Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1989; 264:4743-6.
- Nezih O, Tayfun D. Protein S deficiency, epileptic seizures, sagittal sinus thrombosis and hemorrhagic infarction after ingestion of dimenhydrinate. *Turkish Neurosurgery*. 2008;18:85-8.
- García-Plaza J, Jiménez AC. Aspectos clínicos de los déficits de proteína C y proteína S. *Sangre*. 1985;30:797-801.
- Tatlisumak T, Fisher M. Hematologic disorders associated with ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1996;140:1-11.
- Vieregge P, Schwieder G, Kompf O. Cerebral venous thrombosis in hereditary protein C deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:135-7.
- Comp PC. Hereditary disorders predisposing to thrombosis. *Prog Hemost Thromb*. 1986;8:71-98.
- Schafer HP, von Felten A. Protein S deficiency in young patients with thrombotic brain infarction. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989;16:489-92.
- Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, et al. Cerebral infarction in people under 40 years. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6:75-9.
- Green D, Otoya J, Oriba H, et al. Protein S deficiency in middle-aged women with stroke. *Neurology*. 1992;42:1029-33.
- Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12:421-5.
- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166:379-86.
- Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, et al. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3006-12.
- Salazar-Zúñiga A, Carrasco-Vargas H. Tratamiento del síndrome talámico (Dejerine-Roussy) secundario a infarto cerebral isquémico con gabapentina. Reporte de cuatro casos y revisión de la literatura. *Neurol Neurocir Psiquiat*. 2006;39:70-5.
- Weitz JI. Antithrombin III, protein C and protein S deficiency. En: Carbone P. Current therapy in Hematology – Oncology. Missouri: Mosby Year book; 1995. p. 201-9.