

Invest. Medicoquir 2021;13 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

PRESENTACIÓN DE CASO

Enfermedad cerebrovascular isquémica de etiología infrecuente

Ischemic cerebrovascular diseases, of an infrequent cause.

Yenisey Pérez Lobaina,¹ Mónica Galindo Estévez,¹ Carlos Alberto González Borges.¹

I Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente de 35 años de edad, con una enfermedad cerebrovascular isquémica de causa infrecuente que luego de la pericia clínica y los estudios realizados se llega a la conclusión etiológica: trombofilia adquirida por uso de danazol. Las trombofilias son causas infrecuentes pero ocasionan estos eventos en personas jóvenes con déficit de anticoagulantes naturales.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular isquémica, trombofilias, etiología infrecuente.

ABSTRACT

We report the clinical case of a 35-year-old patient with an ischemic cerebrovascular disease of an infrequent cause that after the clinical expertise and the studies carried out, reaches the etiological conclusion: thrombophilia acquired by use of danazol. Thrombophilias are uncommon causes but they cause these events in young people with a deficiency of natural anticoagulants.

Key words: ischemic cerebrovascular disease, thrombophilias, infrequent cause.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) agudas o ictus son trastornos causados por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral, debido a la ruptura de un vaso o a que este es bloqueado por un coágulo, interrumpiendo el aporte de oxígeno y nutrientes, causando el daño del parénquima cerebral. El cuadro inicial de la ECV es tan característico, que rara vez hay duda en su diagnóstico, aunque no sería válido suponer que toda ECV se expresa intrínsecamente en la forma de un accidente perfectamente definido.¹ Algunas lesiones son clínicamente asintomáticas u originan trastornos funcionales tan leves que causan escasa o nula preocupación al individuo. En consecuencia, no se puede señalar la fecha exacta en que comenzó el problema.²⁻³

Se denomina infarto cerebral de origen infrecuente a aquel en el que se demuestra otra etiología distinta a la aterotrombótica, cardioembólica o enfermedad de pequeño vaso cerebral o arterias perforantes. La causa más frecuente del ictus infrecuente es la arteriopatía no arteriosclerótica (ANA).⁴ Este concepto engloba una gran diversidad de enfermedades que tienen en común su capacidad para afectar a la pared arterial, lesionarla y, por ello, posibilitar la producción de fenómenos trombóticos. La isquemia cerebral en el contexto de una ANA puede suceder por trombosis in situ, si la arteria afectada es cerebral, o mediante mecanismos embólicos o hemodinámicos si se afectan arterias cervicales. Las ANA se clasifican en vasculopatías no inflamatorias e inflamatorias, ligadas estas últimas a procesos infecciosos o no.⁵⁻⁶

El presente reporte presenta un caso en el cual se sospecha una ANA de tipo inflamatorio no infeccioso asociado a estado trombofílico adquirido secundario a medicamento, en una paciente de 35 años de edad, en el cual se revisaron los principales diagnósticos diferenciales para esta entidad nosológica.

DESARROLLO

Presentación de caso

Se trata de una paciente blanca, femenina de 35 años de edad con vida autónoma y activa, con antecedentes patológicos personales de Displasia mamaria diagnosticada hace aproximadamente 6 meses para lo cual llevaba tratamiento

con danazol (cápsula 200mg) 1 cápsula diaria. El acompañante refirió que desde hace aproximadamente 3 meses presentó cefalea intensa holocraneal asociada por ellos al estrés que conllevó la pérdida de un familiar. Tres días antes de asistir al hospital tuvo una caída de sus propios pies, con pérdida transitoria de conciencia, relajación de esfínteres vesical y anal, con recuperación espontánea. Luego comenzó con pérdida de la fuerza muscular del hemicuerpo derecho y disartria. Lo anterior motivó que acudieran a los servicios de salud de su provincia donde el cuadro descrito se interpretó como crisis conversiva, para lo cual instauran tratamiento con amitriptilina (tableta 25mg) 1 tableta al día. El cuadro clínico de la paciente se fue haciendo cada vez más severo siendo ya imposible la articulación del lenguaje y apareciendo somnolencia marcada, por lo que deciden acudir por una segunda opinión médica; es aquí donde se recibió el caso decidiendo su ingreso, inicialmente en Sala de Medicina Interna. Al ser valorada clínicamente resaltaron como elementos positivos al examen físico: bradicardia 56 latidos por minuto, tensión arterial 130/80 mmHg, afasia motora, hemiparesia derecha no proporcional a predominio faciobraquial, signo de Babinski en miembro inferior derecho e hiperreflexia osteotendinosa patelar derecha.

Inicialmente impresionó un ECV isquémica extensa del territorio de la arteria cerebral media izquierda, sospechándose como causa probable la existencia de un estado trombótico adquirido. Se decide su traslado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por riesgo de enclavamiento cerebral secundario a edema cerebral. Mientras estuvo en UCI se le realizaron varios exámenes complementarios entre ellos:

TAC de cráneo: (estudio multicorte con cortes axiales de 4mm y reconstrucciones multiplanares a 1.5mm) donde se observó extensa área hipodensa (21-27 UH), en territorio de la arteria cerebral media izquierda que provocaba compresión y desplazamiento del ventrículo lateral izquierdo con desplazamiento de las estructuras de la línea media de 9.1mm compatible con infarto subagudo reciente de la arteria cerebral media izquierda. No signos de sangrado agudo. Ambas órbitas y conos orbitarios normales. Ambos mastoides y senos perinasales aireados. No otras alteraciones craneoencefálicas.

Hemograma y hemoquímica: Hemograma completo, coagulograma y azoados resultaron normales. El perfil hepático sin alteración evidente, con gasometría e ionograma que muestran un medio interno estable.

Resultaron negativos los estudios para ANA, ANCA, DNA (IgG), Anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípido; resultando positivo la proteína C reactiva y el anticoagulante lúpico.

Anticoagulantes naturales (Proteína C y S) y Antitrombina III: estos estudios resultaron positivos.

Llamò la atención, que a pesar de existir daño extenso cerebral la evolución de la paciente no hacía pensar en un infarto maligno, en el cual existirían signos de déficit motor y sensitivo contralateral acompañados de edema cerebral e hipertensión endocraneana, con riesgo elevado de mortalidad (80% de los casos). Tras una estadía de 4días en UCI regresa a Sala de Medicina Interna, donde se concluyó como ECV isquémica de etiología trombótica dada por trastornos de la coagulación por déficit de proteínas C y S.

DISCUSIÓN

En pacientes jóvenes no es habitual que se presenten ECV de manera general, cuando esto ocurre se debe pensar en causas infrecuentes de la misma como son las ANA. Desde un primer momento se sospechó la existencia de vasculopatía inflamatoria no infecciosa, dentro de este grupo de enfermedades se encuentran: Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central, Arteritis temporal, Arteritis de Takayasu, Vasculitis necrotizantes, Angeítis de Churg-Strauss, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido, Enfermedad de Behçet, Síndrome de Sjögren, Síndrome de Cogan, Enfermedad de Kawasaki, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Artritis reumatoide, entre otras.⁷ Así mismo se deben considerar los estados trombofílicos adquiridos, categoría que está constituida por un grupo heterogéneo de procesos relacionados con alteraciones hemostáticas, vasculares y reológicas, en los que existe un riesgo elevado para la aparición de trombosis cuando se compara con la población general; entre ellas se incluyen condiciones asociadas con estímulos fisiológicos o trombogénicos como embarazo, edad

avanzada, inmovilización, uso de estrógenos, en este caso la paciente usaba de forma habitual el danazol para la displasia mamaria que puede ser el causante del estado trombofílico (descrito dentro de sus reacciones adversas); cirugía, neoplasias, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos, insuficiencia cardíaca, trombocitopenia inducida por heparina y hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otros; los cuales pueden cursar con trombosis venosas o arteriales.⁸

La coagulación sanguínea es un conjunto de reacciones que dan lugar a la formación de trombina en el sitio de lesión vascular. La proteína C activada por trombina en presencia de trombomodulina junto a su cofactor la proteína S, inactiva los factores V y VIII activados (Va y VIIIa). Estas proteínas son las responsables de mantener la fluidez de la sangre bajo diversas circunstancias procoagulantes, pero cuando estos estímulos superan los mecanismos de control y regulación, favorecen la aparición de trombosis.⁹

Existen diversas condiciones genéticas, adquiridas o ambas, que predisponen a la formación y desarrollo inapropiado de coágulos en la luz vascular, a lo que se le denominó trombofilia. Según su etiología se puede clasificar en 2 grupos: trombofilia primaria o hereditaria, que se define como una tendencia determinada genéticamente a desarrollar trombosis; y trombofilia secundaria o adquirida, que corresponde a una serie de trastornos adquiridos en los que existe un mayor riesgo de desarrollar trombosis, donde se incluyen los procesos tromboembólicos que resultan de la interacción de factores genéticos y ambientales. En el siglo XIX, *Virchow* señalaba 3 aspectos esenciales para la aparición de trombosis: 1) cambios en la pared vascular, 2) anomalías del flujo sanguíneo y 3) alteración de los factores circulantes que condicionan un estado de hipercoagulabilidad.¹⁰

Los factores genéticos son la deficiencia de proteínas anticoagulantes naturales como la antitrombina III, proteína C, proteína S y la presencia de mutaciones como factor V (factor V de Leiden)

Los factores adquiridos son edad, obesidad, evento quirúrgico-anestésico, enfermedades crónico-degenerativas, cáncer, embarazo, tabaquismo, trombocitopenia inducida por heparina, warfarina, anticonceptivos orales, terapias

hormonales, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipoproteinemia, policitemia vera, hiperfibrinogenemia, síndrome nefrótico, vasculitis, trombocitemia, sepsis, entre otros. La patogénesis de la trombosis tiene un modelo multicausal.^{11,12}

Proteína C: su actividad anticoagulante fue reconocida en 1960, una de las proteínas vitamina K dependientes (pico C) por lo que se le denominó PC. En estado activo, la PC regula el proceso de coagulación al neutralizar la actividad procoagulante de los cofactores V activado (Va) y VIII activado (VIIIa) en presencia de la proteína S. De esta forma ayuda a limitar la extensión del trombo, actuando como el principal regulador del proceso de coagulación.

La PC activada no solo desempeña una función importante en el proceso de coagulación, sino que también favorece el incremento de la fibrinólisis por inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de la uroquinasa.

Las deficiencias adquiridas se han observado fundamentalmente en afecciones hepáticas como las hepatitis agudas o crónicas, en la cirrosis hepática, en tratamientos con medicamentos antivitaminas K, coagulación intravascular diseminada, infecciones agudas o bacterianas de forma transitoria, especialmente en portadores heterocigóticos, distrés respiratorio del adulto, estados posoperatorios y en procesos inflamatorios agudos.¹³

Proteína S: en 1977 descubrieron una proteína vitamina K dependiente a la que llamaron proteína S (PS), tres años después *Walker* demostró que actuaba como cofactor de la PC aumentando su capacidad de inactivar el FVa. La PS actúa como cofactor de la PC activada con la que forma un complejo estequiométrico 1:1, potenciando la función anticoagulante de la PC por incrementar su afinidad por los fosfolípidos de la membrana. Cuando es modificada por la trombina pierde su función anticoagulante como cofactor de la PC activada, pero mantiene su afinidad por los fosfolípidos. Se ha asociado con trombosis venosa profunda recurrente y, aunque la enfermedad arterial es menos frecuente, se han descrito eventos isquémicos cerebrales en adultos jóvenes.

Teniendo en cuenta la importancia de estas proteínas anticoagulantes para el mantenimiento del equilibrio del sistema hemostático, su diagnóstico resulta de

gran importancia aun cuando su deficiencia no presenta una frecuencia elevada, pues constituye una causa importante de predisposición en la aparición de eventos tromboembólicos. Ello posibilitaría detectar nuevos portadores o enfermos en las familias y prevenir eventos que puedan comprometer la calidad de vida.¹⁴

CONCLUSIONES:

Las ECV tienen una alta prevalencia, siendo responsables de hasta el 10% del total de muertes en el mundo y uno de los principales motivos de hospitalización y utilización de recursos económicos de los sistemas sanitarios. Su diagnóstico etiológico constituye un reto cuando se trata de pacientes jóvenes sin procesos de enfermedad evidentes o anteriormente diagnosticados que justifiquen la aparición del ictus. Es por esto, que reviste importancia descartar enfermedades de origen fundamentalmente inmunológico y la existencia de estados trombofílicos, como se hizo en el caso en cuestión.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GN. *Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults*. ArchNeurol 43:793, 2006.
2. Böckle B, Jara D, Aichhorn K, Junker D, Berger T, Ratzinger G, et al. *Cerebral largevessel vasculitis in systemic lupus erythematosus*. Lupus. En prensa 2018.
3. Jüttler E, Schwab S, Schmidek P, et al: *Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery*. A randomized controlled trial. Stroke 38:2518, 2007. [PMID: 17690310]
4. Johnson NV, Khor B, Van Cott EM. *Advances in laboratory testing for thrombophilia*. Am J Hematol. 2017;87. Suppl1:p108-12.
5. Kimberly T, Sheth K. *Approach to severe hemispheric stroke*. Neurology 2015; 76.

6. Luengo-Fernández R, Gray AM, Rothwell PM. *Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature*. Stroke. 2009; 40(2): p18-23
7. Páramo JA. *Diagnóstico de hipercoagulabilidad*. Rev Clin Esp. 2001; 201:40-2.
8. Páramo JA. *¿A quién se debería realizar un estudio de trombofilia?* Med Clin (Barcelona). 2017; 128:665-7.
9. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. *Anti-phospholipid syndrome*. Lancet. 2018; 376:p1498-509.
10. Segura T, Hernández-Fernández F. *Otras enfermedades cerebrovasculares. Vasculopatías no arteriosclerosas. Trombosis venosa cerebral*. Medicine. 2015; 11(71):4263-76
11. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. *Anti-phospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment*. J Intern Med. 2011; 270:p110-22.
12. Zamora González Y, Agramonte Llanes OM, Rodríguez Pérez L. *Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico*. Artículo de revisión. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013;29 (1):40-47 [Internet] Disponible en: <http://www.scielo.sld.cu>
13. Rubio Jurado B, Salazar Páramo M, Nava A. *Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad*. El Residente. Vol VII No. 1-2012: 16-20. [Internet] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Recibido. 21 de agosto de 2020 **Aceptado** 12 de octubre de 2020

Yenisey Pérez Lobaina Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11 B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba