

Trombosis de senos venosos cerebrales, una manifestación inusual de déficit de proteína S en paciente joven

Cerebral venous sinus thrombosis, an unusual manifestation of protein s deficiency in young patients

Luis Polo Verbel (1), Martín Torres Zambrano (2), Luis Fernández Yépez (3), Ofelia Escorcía Barceló (4), Lina María López Roa (5)

RESUMEN

La trombosis venosa cerebral (TSVC) es un tipo de accidente cerebrovascular (ACV) que involucra el lado venoso de la circulación cerebral, incluye trombosis de los senos venosos duros y/o de las venas corticales y profundas del cerebro, es una causa poco común 0,5-1 % de todos los accidentes cerebrovasculares, con una prevalencia estimada en el rango entre 0.22 a 1,23 / 100.000 / año. Los factores de riesgo para TSVC, están generalmente divididos en riesgos adquiridos (por ejemplo: cirugía, trauma, embarazo, puerperio, síndrome antifosfolípido, cáncer, hormonas exógenas) y los riesgos genéticos (trombofilia hereditaria). Los factores de riesgo más ampliamente estudiados para TSVC incluyen estados protrombóticos, las trombofilias heredadas asociadas con TSVC incluyen deficiencias de antitrombina, proteína C, proteína S (PS), mutación del factor V Leiden y la mutación del gen 20210 de protrombina. La prevalencia del déficit de PS, oscila entre un 0,02 y un 0,03 % en la población general y aumenta hasta un 2 % en pacientes no seleccionados con trombosis. Con una mortalidad cercana al 9 %. El manejo es usualmente médico. Se cita el caso de una paciente de 28 años de edad, con cuadro clínico de cefalea de 1 mes de evolución, con hallazgos en neuroimagen de trombosis de senos transversos y sigmoideo izquierdo con déficit de proteína S.

PALABRAS CLAVE: hipercoagulabilidad, trombosis, proteína S, trombofilia, cefalea, presión intracraneal (DeCS).

SUMMARY

Cerebral venous thrombosis (TSVC) is a type of stroke (CVA) involving the venous side of the cerebral circulation, including thrombosis of the dural venous sinuses and / or cortical and deep veins of the brain, is a rare cause 0.5-1% of all strokes, with an estimated range between 0.22 to 1.23 / 100,000 / year prevalence. Risk factors for TSVC, are generally divided into acquired risks (eg, surgery, trauma, pregnancy, postpartum, antiphospholipid syndrome, cancer, exogenous hormones) and genetic risks (hereditary thrombophilia). The most widely studied factors TSVC risk include prothrombotic states, inherited thrombophilia associated with deficiencies TSVC include antithrombin, protein C, protein S (PS), mutation of factor V Leiden mutation and prothrombin 20210 gene. The prevalence of PS deficit ranges between 0.02 and 0.03% in the general population and increases up to 2% in unselected patients with thrombosis. With close to 9% mortality. The operation is usually doctor. It cites the case of a 28-year-old, with clinical symptoms of headache 1 month of evolution with neuroimaging findings transverse sinus thrombosis and left sigmoid with protein S deficiency.

- (1) Neurólogo clínico, adjunto Neurología, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas, Cartagena, Colombia
- (2) Neurólogo clínico, adjunto Neurología Universidad del Sinú, seccional Cartagena. Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas, Cartagena, Colombia
- (3) Residente tercer año, Neurología Clínica, Universidad del Sinú, seccional Cartagena. Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas, Cartagena, Colombia
- (4) Residente tercer año, Neurología Clínica, Universidad del Sinú, seccional Cartagena. Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas, Cartagena, Colombia
- (5) Fisioterapeuta. Investigadora, Grupo de Investigación Salud, Cuerpo y Movimiento. Fundación Universitaria María Cano, Medellín, Antioquia

Recibido: 26/05/16. Aceptado: 1/10/16.

Correspondencia: Luis Polo Verbel, poloverbel@hotmail.com

KEY WORDS: venous thrombosis, thrombosis, cerebral venous sinus, headache, anticoagulation, hypercoagulable diseases. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral, es un trastorno infrecuente en la población general, siendo una causa poco común representa el 0,5-1 % de todos los accidentes cerebrovasculares, con una prevalencia estimada en el rango entre 0.22 a 1,23/100.000/año, dependiendo de las regiones del mundo¹⁻³.

Se puede presentar en cualquier edad, desde neonatos hasta ancianos, pero es más frecuente en niños, adultos jóvenes y mujeres. En la actualidad tiene una mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva asociado al uso de anticonceptivos, durante el embarazo y el puerperio aumenta a 12 casos por cada 100 000^{4,5}.

La TSVC puede ser de difícil diagnóstico dada la variabilidad en la sintomatología, sin embargo, la cefalea es el síntoma más común seguido de crisis convulsivas, alteraciones focales y papiledema, solo un 15 % de los casos suelen llegar a estado de coma⁶. Cuando solo se observa compromiso de venas corticales la sintomatología puede ser muy similar a un accidente cerebrovascular⁷.

Los factores pronósticos más importantes son la presentación clínica y los resultados de las pruebas de neuroimagen⁸. De acuerdo a los últimos reportes en investigación la primera línea de tratamiento es la anticoagulación^{9,10}.

Presentación del caso

Mujer de 28 años de edad, antecedentes personales de cefalea con hospitalización previa de 15 días sin otras comorbilidades crónicas, sin tabaquismos, ni consumo de alcohol con suspensión de anticonceptivos orales hace 2 años.

La paciente fue referida a la Fundación Centro Colombiano de Epilepsia y Enfermedades Neurológicas-FIRE por presentar cefalea occipital pulsátil de intensidad moderada de un mes de evolución asociado con náuseas, emesis, fotofobia, sonofobia, sin antecedentes de trauma craneoencefálico, ni enfermedades autoinmunes, sin historia de amenorrea, tampoco de abortos (G 0 P0 A0). A la evaluación física se observó en regular estado músculo nutricional, con signos vitales en metas FC: 82 latidos por minuto, FR: 18 respiraciones por minuto, normotensa con una presión arterial de 110/60 mm Hg, temperatura: 36,5 grados centígrados, peso 46 kg. El examen neurológico es normal sin presencia de signos patológicos. Como diagnóstico inicial se consideró el diagnóstico cefalea con signos de alarma. Se le ordenó una resonancia magnética cerebral (RM) 1,5 tesla

que mostró una trombosis aguda del seno transversal y sigmoideo izquierdo (figura 1,2) punción lumbar con presión de apertura elevada. La prueba de embarazo fue negativa, hemograma con anemia leve, normocítica, normocromicas, leucocitosis 16.490 mm³, sin trombocitos, nitrógeno ureico, creatinina, glucemia, tiempos de coagulación, proteínograma normales. Se inició anticoagulación con enoxaparina, previamente se realizaron paraclínicos de extensión para determinar causa de trombosis venosa cerebral, reportando proteína S por ELISA disminuida; factor V de Leiden, proteína C, antitrombina III y factor VIII normal, síklemia negativa, anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipinas IgG e IgM negativa, anticuerpos antinucleares negativos; panangiografía cerebral comprueba trombosis del seno transversal y sigmoideo izquierdo (figura 3). Posterior al tratamiento, la paciente inició mejoría gradual a su estado, a los 14 días de estancia hospitalaria fue enviada a su casa con anticoagulación ambulatoria con enoxaparina subcutánea por 2 semanas y luego manejo con anticoagulación oral.

DISCUSIÓN

El TSVC como bien se ha descrito anteriormente tiene una mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva como se puede observar en el caso anterior, la principal sintoma-



Figura 1. RM -T1. Isointensidad, zonas hiperintensas más pequeñas en los senos transversal y sigmoideo izquierdo.

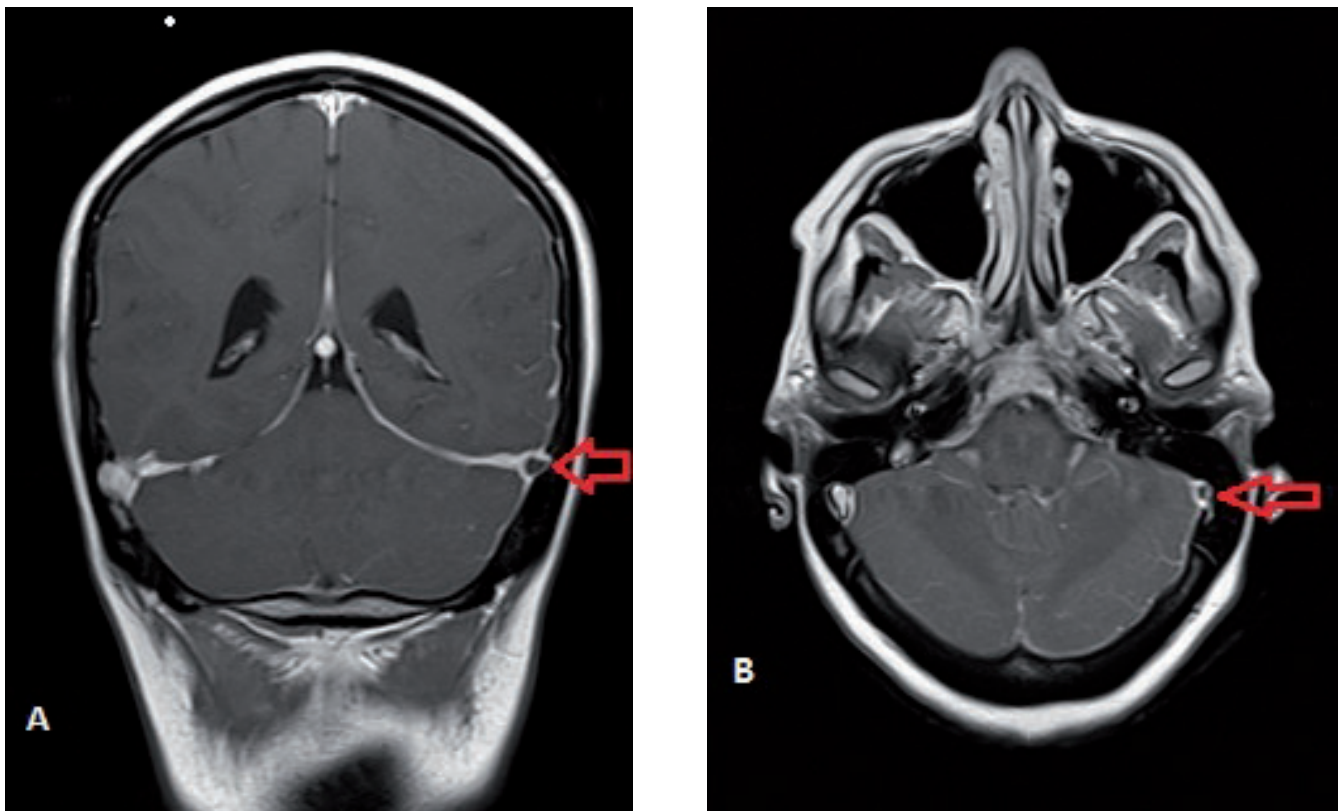


Figura 2. RM -T1 + Contraste. A. Corte coronal, defecto de llenado seno transverso izquierdo. B. Corte axial, alteración del llenado poscontraste seno sigmoideo izquierdo.

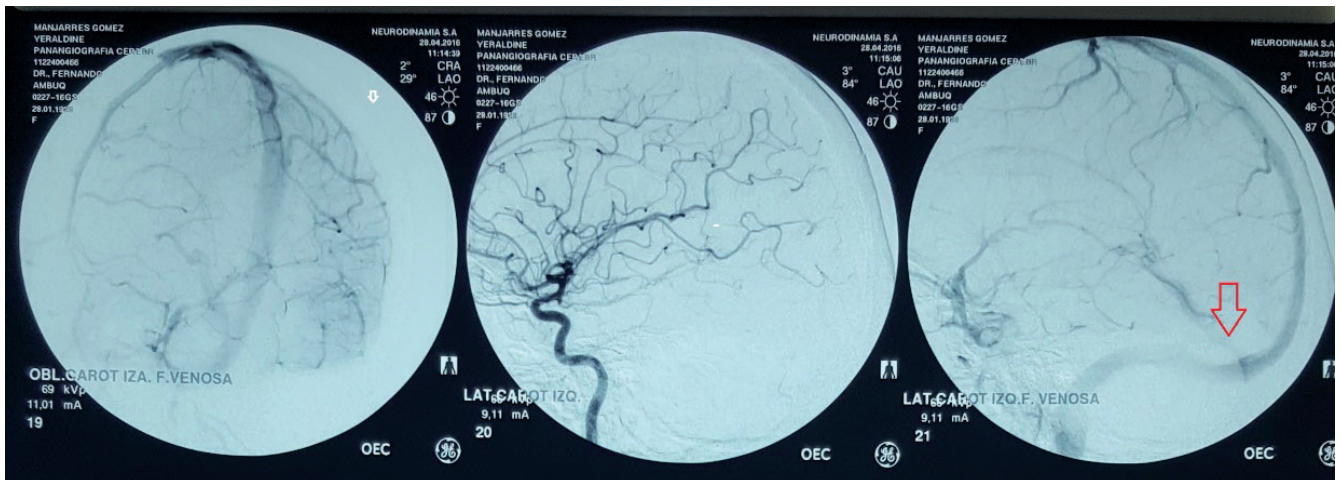


Figura 3. Panangiografía cerebral- Angiografía por sustracción digital (ASD) lateral de arteria carótida interna, se observa ausencia de opacificación del seno transverso y sigmoideo izquierdo.

tología presentada por la paciente fue la cefalea recurrente motivo de su consulta inicial¹¹, los exámenes diagnósticos confirmaron una deficiencia en la proteína S. La trombosis venosa cerebral es una rara complicación de enfermedades trombóticas, ha sido reportada en pacientes con deficiencia de antitrombina III y deficiencia de proteína C y muy pocos casos han sido reportados por deficiencia de proteína S^{12,13}. La proteína S existe en plasma en dos formas: una libre que representa el 40 % de la proteína S total con actividad de cofactor de la proteína C activada y como complejo de la unión proteica C4b, que representa el 60 %, solo la forma libre es funcionalmente activa¹⁴.

Se han identificado 3 formas de deficiencia de la proteína S, la tipo I: caracterizada por disminución del nivel antigénico de la PS total y libre, tipo II: caracterizado por disminución de la actividad de la PS asociada con niveles antigénicos normales de PS total y libre, la tipo III: caracterizada por niveles antigénicos y funcionales de PS libre disminuidos con niveles normales de PS total¹⁵.

La deficiencia de la proteína S puede presentarse de forma congénita o adquirida¹⁶, sin embargo cualquiera de las dos aumenta el riesgo tromboembólico por disminución del potencial anticoagulante de la sangre e inducir a episodios trombóticos recidivantes¹⁷. El espectro clínico de trombosis

es muy amplio, pero solo el 1 % de todos los fenómenos trombóticos se debe a esta deficiencia¹⁸.

Para el diagnóstico de TSVC se debe partir de una minuciosa evaluación clínica y sospechar cuando se está ante la presencia de síntomas como cefalea, vómito o náuseas, signos de hipertensión endocraneana, papiledema, estados de hipercoagulabilidad, embarazo, puerperio o utilización de anticonceptivos hormonales¹⁹. En el caso de las ayudas diagnósticas, la utilización de la resonancia magnética nuclear permite ver con mayor facilidad la oclusión del seno venoso²⁰.

El tratamiento recomendado en estos casos es la anticoagulación intravenosa con heparina sino existen contraindicaciones, con cambio a anticoagulación oral para evitar los peligros asociados al uso de esta droga²¹, en el manejo médico con la paciente se tuvo una positiva y rápida evolución con el tratamiento administrado y posterior a su egreso se ha manejado la anticoagulación oral con buenos resultados.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158–92.
- George Chater Cure, Nicolás García Roldán, Santiago Vallejo Puerta, Andrés Fonnegra Caballero. Trombosis severa de senos. *Acta Neurol Colomb*. 2009;25(4):267–79.
- Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol*. 2004;251(1):11–23.
- Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation*. 2012;125(13):1704–9.
- Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):162–70.
- James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106:509–16.
- Honig A, Eliahou R, Pikkell YY, Leker RR. Iatrogenic intracranial hypotension and cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2016;366(2016):191–194.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1791–98.
- Amaral FM, Silva CR da, Borém MG, Miranda-Vilela AL. Cerebral venous thrombosis in young adult with familial protein S deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(3):342–5.
- Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. *Thromb Res*. 2013;131(número):S51–4.
- Ganeshan D, Narlawar R, McCann C, Jones HL, Curtis J. Cerebral venous thrombosis—A pictorial review. *Eur J Radiol Open*. 2010;74(1):110–16.
- Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014;95(12):1145–50.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010;149(2):209–20.
- Agno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):129–43.
- Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for Cerebral Sinus Thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(3):159–66.
- Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003693.
- Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):1055–62.
- Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic Thrombolysis for Cerebral Venous and Dural Sinus

- Thrombosis: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):43–50.
19. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-Term Evaluation of the Risk of Recurrence After Cerebral Sinus-Venous Thrombosis. *Circulation.* 2010;121(25):2740–46.
 20. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J.* 1968;2(5658):199-205.
 21. Dindar F, Píatis ME. Intracranial venous thrombosis complicating oral contraception. *Can Med Assoc J.* 1974;111(6):440-44.