

Ataques Cerebrovasculares isquémicos en Pacientes Jóvenes.

Reporte de casos y revisión de la literatura.

Dr. Burneo de las Casas Jorge *

Aunque la incidencia de ataques cerebrovasculares (ACV) isquémicos en personas entre 15 y 50 años, es mucho más baja que la incidencia entre personas mayores de 50 años; no es tan raro encontrar pacientes jóvenes con ACV. El interés de este trabajo es el de presentar con ejemplos de casos reales, ACV en jóvenes (considérese menores de 50 años), y en base a una revisión de la literatura, como enfocar y tratar estos casos.

Caso 1.

Mujer de 34 años de edad sin antecedentes médicos, se presentó al hospital debido a hemiparesia derecha de inicio súbito. En el examen neurológico se encontró hemiparesia derecha, a predominio de brazo mas que pierna y cara; con sensación disminuída en el hemicuerpo derecho, para las diferentes modalidades. Hiporreflexia en el hemicuerpo derecho, y Babinski derecho. La Resonancia Magnética (RMN) mostró infarto subcortical izquierdo (foto 1). Debido a la edad de la paciente, se procedió con una ecocardiografía transesofágica, ultrasonido de las arterias carotidas y angiografía magnética de la cabeza y el cuello, en busca de una fuente embólica; estos estudios fueron negativos. Se procedió con el panel de estudios hipercoagulables, encontrándose deficiencia de proteína S. La paciente fue dada de alta con warfarina. Estos

últimos estudios fueron repetidos seis semanas después, confirmandose el resultado previo; la paciente es mantenida en anticoagulación.

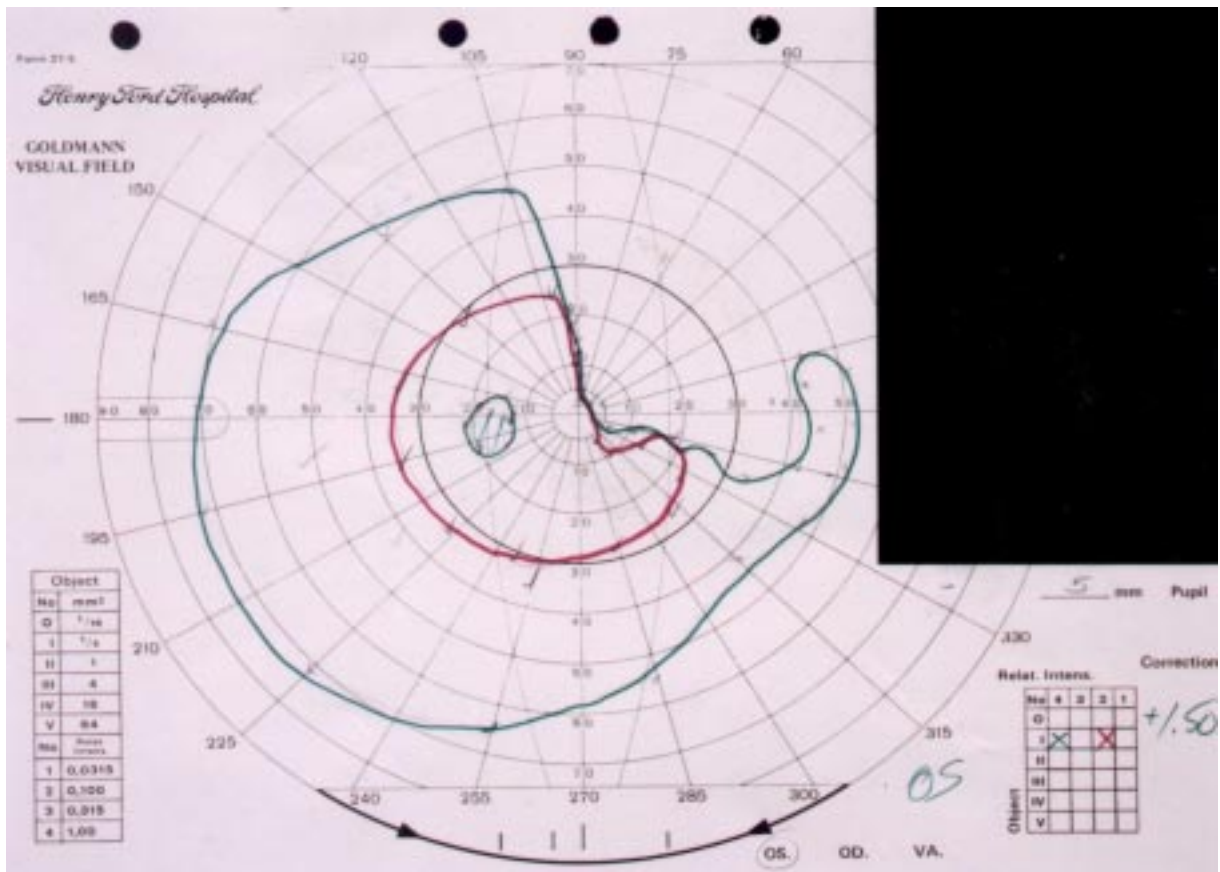
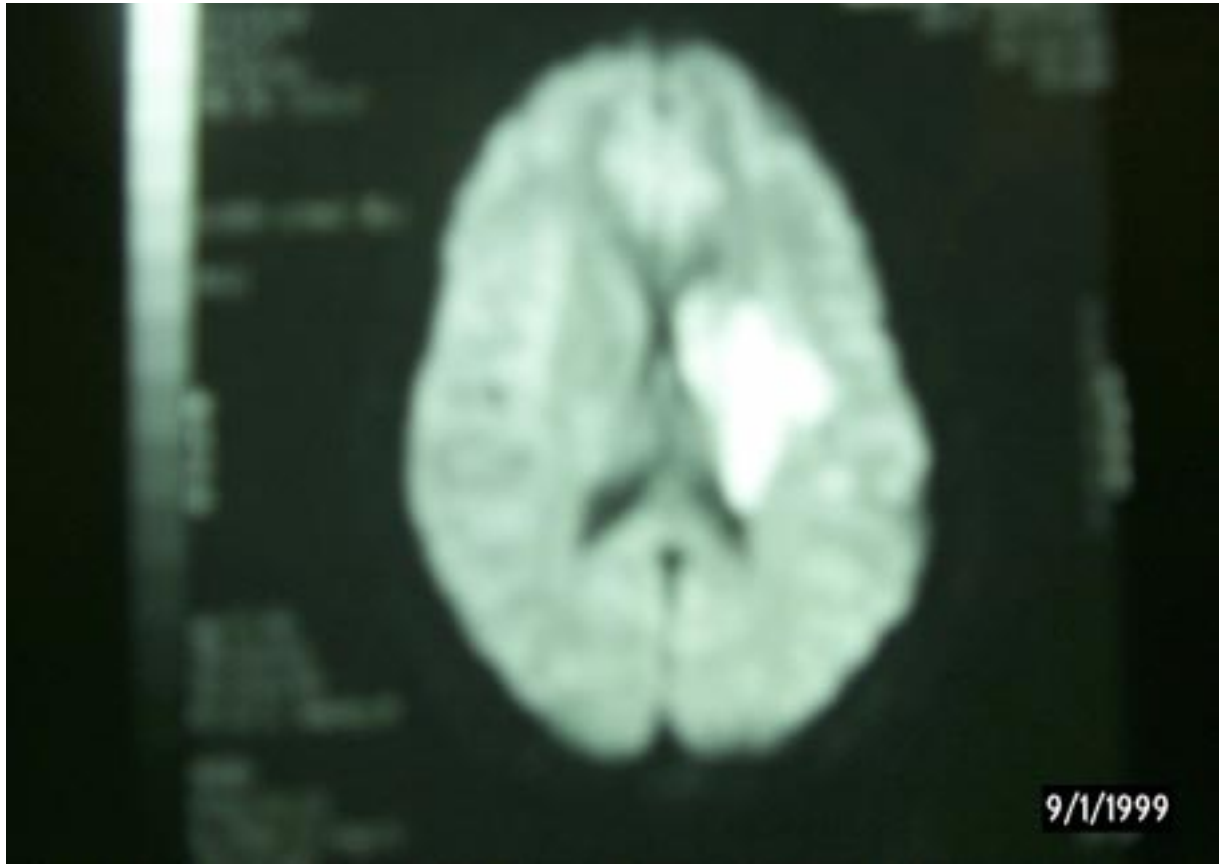
Caso 2

Varón de 30 años, que se presenta a la emergencia debido a que aduce tener dificultades cuando lee, especialmente del lado de derecho de su visión. No antecedentes médicos. En el examen neurológico, se encontró cuadrantanopsia homónima inferior derecha sin otros hallazgos (foto 2). La RMN mostró infarto en el lóbulo occipital izquierdo (fotos 3 y 4). Ecocardiografía transesofágica mostró presencia de agujero oval persistente. El estudio de angiografía fue negativo. El panel de estudios hipercoagulables mostró deficiencia de antitrombina III. El paciente fue puesto en warfarina y dado de alta. Estudios posteriores confirmaron esta deficiencia.

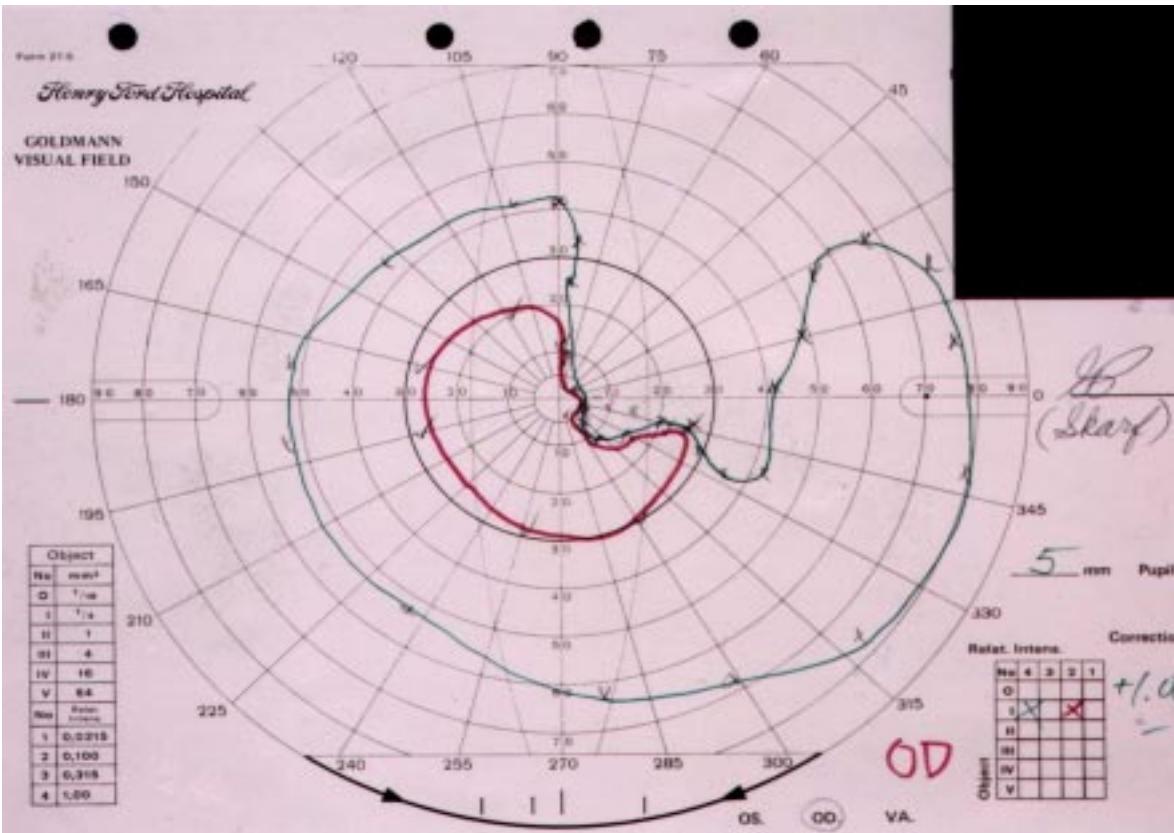
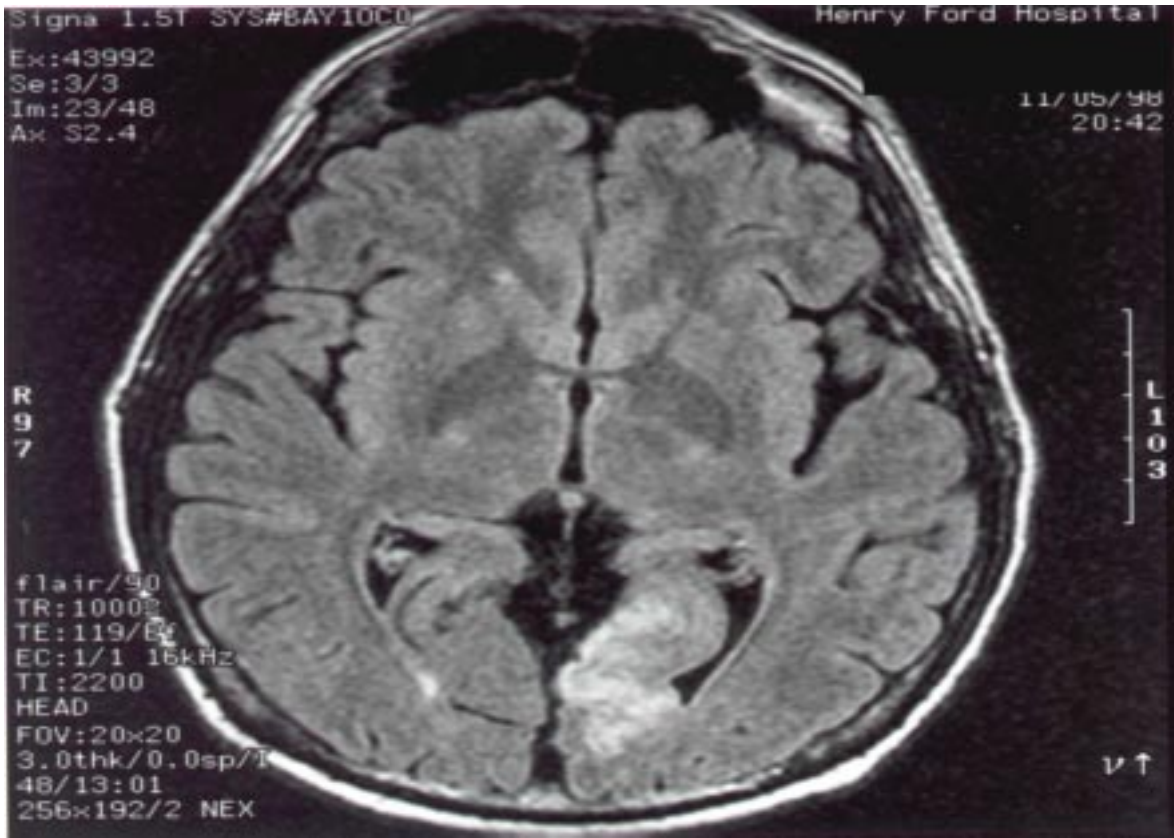
Caso 3

Varón de 34 años, se presentó a emergencia por visión doble. En el examen neurológico se encontró hemianopsia homónima derecha. El paciente refirió haber estado en la "montaña rusa" dos días antes del incidente, y al parecer hubo un falla mecánica, el coche frenó, luego avanzó subitamente, produciendo un movimiento de

* Egresado de la UPCH. Residente de Neurología. Henry Ford Health System



Ataques Cerebrovasculares isquemicos



flexión e hiperextensión del cuello. La RMN confirmó la presencia de un infarto en el lóbulo occipital izquierdo.

La ecocardiografía transesofágica fue negativa. El estudio de angioresonancia de la cabeza y el cuello mostró oclusión de la arteria vertebral izquierda (foto 5). Debido a los hallazgos, se procedió con una angiografía convencional, con énfasis en la anatomía de la circulación posterior; hallándose disección de la arteria vertebral izquierda (foto 6). Fue puesto en anticoagulación y dado de alta en warfarina.

Caso 4

Mujer de 37 años de edad, que se presentó a emergencia por debilidad y sensación de hormigeo en el lado derecho del cuerpo. Entre sus antecedentes importantes destacan dos abortos espontáneos hace tres y dos años respectivamente, y un episodio de trombosis venosa profunda en la pierna izquierda. En el examen físico se evidenció leve hemiparesia derecha e hipoestesia en el hemicuerpo derecho. La RMN mostró un infarto en la región subcortical izquierda (centrum semiovale), con un estudio de angioresonancia normal. El estudio ecocardiográfico fue negativo y el estudio de hipercoagulabilidad mostró la presencia del anticoagulante lúpico. Por ese motivo la paciente fue anticoagulada.

Caso 5

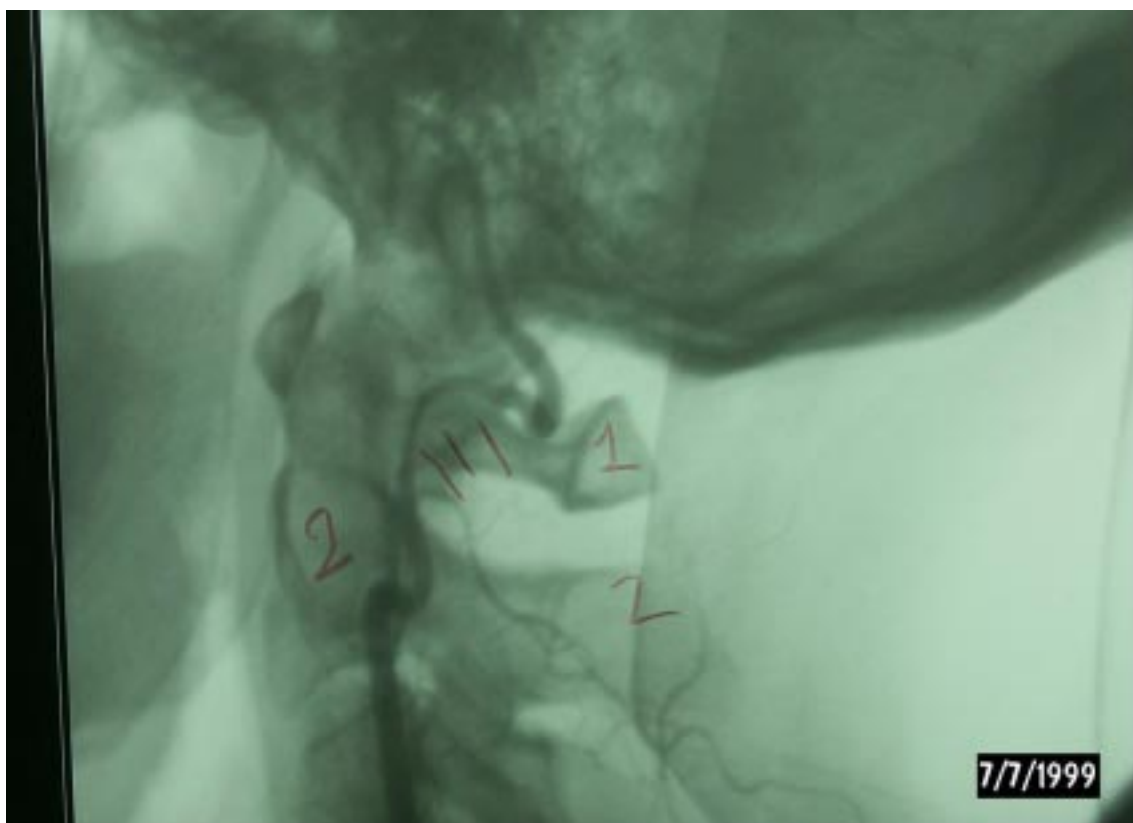
Mujer de 44 años de edad que se presentó a emergencia con historia de disartria e inestabilidad para caminar así como dificultad para coordinar los movimientos de su mano derecha. Aunque refiere antecedentes de migraña, no se presentó con un episodio esta oportunidad. En el examen neurológico, se evidenció disartria, leve paresia del lado derecho de la cara (central) y leve paresia del brazo derecho, a predominio distal. El estudio de RMN mostró un infarto agudo capsular izquierdo. Los estudios ecocardiográfico, ultrasonográfico de las arterias carótidas, así como de hipercoagulabilidad fueron negativos, y permanecieron así seis semanas después.

La paciente fue medicada con aspirina.

DISCUSIÓN

En la mayoría de casos, los ACV isquémicos son debidos a episodios cardio o tromboembólicos en personas con problemas cardíacos, aterosclerosis de grandes vasos; o enfermedad de pequeños vasos, como en hipertensión o diabetes mellitus; pero esto se da en adultos, generalmente mayores de cincuenta años. Con este artículo, quiero volcar mi atención al grupo de jóvenes que desarrollan ACV isquémicos, en los cuales tienen que ser considerado un diagnóstico diferencial





mas amplio. En varios estudios, se ha comprobado que 21-48% de ACVs en jóvenes son debidos a enfermedad aterosclerótica de grandes vasos, 10-33% por enfermedades no-ateroscleróticas de grandes vasos (en este grupo 10-20% son debido a disecciones), 13-35% debido a cardioembolismo, 3-18% causados por enfermedad de pequeños vasos, 8-15% estados pro-trombóticos y 4-15% otras causas (16).

La deficiencia de los inhibidores de la coagulación, entre los cuales están las proteínas S y C, así como la antitrombina III, están asociados con el incremento de episodios trombóticos, tanto venosos como arteriales.

En el primer caso se describe una paciente con deficiencia de proteína S, la cual es una proteína dependiente de vitamina K, que se encarga de mediar la actividad de la proteína C. La proteína S puede también inhibir la actividad del factor Xa (1). La prevalencia de esta deficiencia es de 1/15000 a 1/20000 (2). Esta deficiencia es responsable de aproximadamente 5% de episodios trombóticos que no tienen explicación (3).

Deficiencia adquirida de proteína S ocurre en enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada, durante tratamiento con warfarina, altas dosis de estrógenos, diabetes mellitus tipo I, embarazo,

período post-parto, HIV y en las fases agudas de los episodios trombóticos; por lo cual no debe ser interpretada como una verdadera deficiencia de proteína S, aunque se debe confirmar esto posteriormente (4).

La mayoría de pacientes con esta deficiencia experimentarían tromboembolismo venoso, aunque cerca de 25% pueden tener trombosis arterial(1). Varios reportes han mostrado la asociación entre ACV isquémico y deficiencia de proteína S, llegando a mostrar incidencias de 20% (5). No hay mucha experiencia en el manejo de pacientes con ACV y deficiencia de proteína S, pero la anticoagulación a largo plazo es lo más razonable .

El paciente en el segundo caso a discutir(24), presenta deficiencia de antitrombina III (DATIII), la cual es una glicoproteína sintetizada en los hepatocitos y las células endoteliales. Es un inhibidor fisiológico primario de trombina y otras proteínas que incluyen los factores Xa, XIa, IXa y XIIa y kalikreína. Su deficiencia puede ser congénita o adquirida. La congénita es de herencia autosómica dominante (6).

La presencia de DATIII, tanto congénita como adquirida, en la población general está estimada en 1 en 2000 a 5000 (4). Normalmente se han visto eventos

trombóticos en pacientes con actividades de antitrombina menores de 60% de lo normal, pero estos han sido reportados en pacientes con niveles de AT III tan altos como 70% de lo normal (7). La deficiencia adquirida puede verse en insuficiencia hepática severa, síndrome nefrótico, uso de anticonceptivos orales, coagulación intravascular diseminada (CID), cirugía, malnutrición, diabetes y leucemia (8).

Pacientes con DATIII tienen alto riesgo de desarrollar trombosis venosa que incrementa con la edad. Más de 85% de pacientes desarrollarían trombosis a los 50 años, recurrencia se ve en 60% y embolismo pulmonar en 40% (9). Varios casos de DATIII y ACV isquémico han sido reportados(21,22). DATIII puede causar trombosis de venas cerebrales, infartos venosos cerebrales y sangrado asociado(20).

Tratamiento con warfarina está indicado luego del tratamiento inicial con heparina; no hay nada escrito respecto a cuanto tiempo debe durar la anticoagulación, básicamente depende de la severidad del cuadro, historia familiar y condición del paciente. En casos en los cuales el paciente se va a ver expuesto a alto riesgo de trombosis, como cirugía, embarazo, parto, etc. se puede usar concentrados de ATIII (10).

Lo interesante de el caso presentado es que un probable episodio de trombosis venosa, llevó a una oclusión arterial mediante la migración del probable émbolo a través de una comunicación cardíaca de derecha a izquierda: el agujero oval (foramen ovale). La presencia del agujero oval es considerada una potencial causa de ACV, sirviendo como pasaje de un émbolo paradójico.

En estudios, la presencia de esta anomalía ha sido demostrada en 25 a 35% de autopsias y por ecocardiografía en 10 a 15% de personas sin historia de ACV, solo 10 a 15% tuvieron comunicación de derecha a izquierda; en pacientes con ACV a los cuales se les encontró presencia de agujero oval, 55% presentaron comunicación de derecha a izquierda (11).

Es relativamente sencillo decir que el ACV ha estado relacionado a la presencia de un agujero oval, cuando la fuente del trombo es identificable; pero a menudo esta oculta (cerca de 50%) (11).

La combinación de dos factores de riesgo: el agujero oval y la deficiencia de ATIII nos llevaron a optar por la anticoagulación como tratamiento a largo plazo en este paciente. Es prudente también, referir el paciente al cardiólogo y cirujano cardiovascular para evaluación de este defecto cardíaco, que en el futuro puede traer otras complicaciones.

En el tercer caso se presenta un paciente con disección de la arteria vertebral. En estos casos, los pacientes tienden a ser jóvenes, generalmente 30 a 40 años de edad. La disección puede ser espontánea o relacionada a un trauma menor. Laceraciones o disecciones pueden ocurrir con trauma severo de cuello, como se ven en accidentes vehiculares o herida por arma de fuego.

Pacientes con displasia fibromuscular tienen mayor riesgo. Se puede ver disecciones debido, también, a manipulaciones vigorosas del cuello durante maniobras realizadas por quiroprácticos o "hueseros" o por trauma iatrogénico durante colocación de una vía central. La característica principal es el dolor de nuca que generalmente se irradia al occipucio. La discontinuidad del endotelio que se forma, genera una fuente de trombos, debido a la alteración en el flujo sanguíneo, creándose una zona de turbulencia. La angiografía magnética nuclear mostraría la ausencia o estrechez del vaso en mención (foto 2), pero los hallazgos no son específicos; por lo tanto, la angiografía convencional (foto 3) es básica. La disección generalmente se resuelve en 2 a 4 meses, por eso en estos casos está indicado la anticoagulación por corto plazo (12,13).

El cuarto caso muestra una paciente con uno de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL): el anticoagulante lúpico. El síndrome antifosfolípido, es una entidad recientemente descrita en la década pasada, y que actualmente representa una de las causas de ACV identificables más comunes entre los estados hipercoagulables. Los miembros más conocidos de esta familia son, el anticoagulante lúpico y el anticuerpo anticardiolipina; los cuales producen trombosis venosa y arterial, el ACV isquémico es el evento más frecuente de trombosis arterial. Estos anticuerpos están asociados a Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoinmunes; cuando no están asociados a ninguna enfermedad autoinmune se le llama síndrome primario.

Presencia de anticuerpos en ACV isquémico varía de 1 a 46% (14); pero existen otros hallazgos de laboratorio que se ven en esta entidad; estos son, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), trombocitopenia, VDRL falso positivo, reducción del complemento C4, Anticuerpos antinucleares (AAN) presentes y ocasionalmente anemia hemolítica. Mas común es la existencia de anticuerpos anticardiolipina.

En el síndrome antifosfolípido se ve isquemia tanto de vasos pequeños como de grandes; y, el riesgo es ocho veces mayor en personas jóvenes(14).

Las opciones terapéuticas en estos casos incluyen

medicamentos antitrombóticos, como warfarina, heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular, agentes antiplaquetarios; y terapias autoinmunes como, corticoides, ciclofosfamida, gamaglobulina endovenosa, entre otros. Estudios han demostrado que el tratamiento con warfarina, manteniendo un alto INR (international normalized ratio >3) es más beneficioso que tratamiento con warfarina manteniendo bajo INR o con aspirina (15).

Finalmente en el último caso nunca encontramos la razón del evento vascular, lo cual lo ubica en el grupo de los llamados ACV de causa no determinada o criptogénico.

Enfoque del problema:

Cuando se quiere establecer la causa de un ACV en una persona joven, es a menudo, algo difícil; especialmente cuando se tienen recursos limitados, ya que generalmente se va a requerir varios estudios de laboratorio y de imágenes para llegar al diagnóstico.

He encontrado muy útil la clasificación que usa Marc Chimowitz (16), para enfocar el problema de ACV isquémicos en personas jóvenes. El agrupa los ACV en:

1. Aterosclerosis de grandes arterias, pacientes con predisposición a aterosclerosis temprana, debido a hiperlipidemia familiar, diabetes, hipertensión severa, homocistinuria y radioterapia a la cabeza o cuello.
2. Oclusión de grandes y medianas arterias, no aterosclerótica, debido a disección, angiitis, enfermedad de Moya-Moya, displasia fibromuscular o infecciones (fúngicas, tuberculosa, cisticercosis, sífilis).
3. Cardioembolismo.
4. Oclusión de pequeñas arterias penetrantes, generalmente debido a aterosclerosis y lipohialinosis.
5. Estados protrombóticos, los casos mencionados debido a deficiencias de proteínas S y C, antitrombina III, síndrome antifosfolípico, además de trombosis relacionada a cáncer, hemoglobinopatías, deficiencia de factor V Leyden, CID, entre otros.
6. Misceláneos, en este grupo se incluye, drogas (cocaína y amfetaminas), migraña, anticonceptivos orales, embarazo y período postparto y enfermedades raras como MELAS (un tipo de miopatía mitocondrial asociada con eventos isquémicos) y cadasil.
7. ACV de causa no determinada o criptogénico.

Quizas en un grupo aparte, o dentro de misceláneos se tendría que considerar Neurocisticercosis, la más común de las enfermedades parasitarias que afectan el sistema nervioso central, como causa de ACV. Casos en personas jóvenes ya han sido reportados (25); y el tratamiento varía, de ser esta la causa (26,27).

La historia clínica siempre es clave para guiarnos en nuestros exámenes de laboratorio y de imágenes, pues nos pueden brindar piezas de información que muchas veces es suficiente para hacer el diagnóstico, así por ejemplo, antecedentes de uso de anticonceptivos, drogas, etc.

Los estudios recomendados en este grupo etéreo de pacientes incluyen, número de globulos blancos y rojos, plaquetas, tiempos de protrombina y tromboplastina, colesterol y lipoproteínas con triglicéridos, VDRL, anticuerpos anticardiolipina (IgG y M), electrocardiograma, imágenes del cerebro (resonancia mejor que tomografía) e imágenes cerebrovasculares, las cuales pueden ser no invasivas, como el ultrasonido de las arterias carótidas(17), el estudio de doppler transcraneano (18) o la angi resonancia nuclear magnética. Si se sospecha oclusión intracraneal, la angiografía convencional es la mejor herramienta diagnóstica. En algunos pacientes, serán necesario más estudios; si hay fiebre, cultivos de sangre, ecocardiografía transesofágica y quizás punción lumbar; en pacientes de raza negra, estudios de la hemoglobina (electroforésis).

Si a este momento todo es negativo, la ecocardiografía estará indicada (19), especialmente si se tiene evidencia de oclusión vascular; el estudio transesofágico provera más información que el transtorácico, como aneurismas cardiacos, defectos interauriculares, pequeñas vegetaciones, e imágenes de contraste ("smoke") debido a microagregados de eritrocitos debido a estasis de sangre en la aurícula. Es ideal realizar durante el estudio ecocardiográfico el estudio de la burbuja, el cual consiste en la inyección de solución salina con burbujas de aire en el sistema venoso, y la apreciación del pasaje de estas burbujas del sistema derecho al izquierdo en el corazón, haciendo el diagnóstico, generalmente de agujero oval; si es positivo, es recomendable estudiar con ultrasonido las extremidades inferiores para descartar la posibilidad de trombosis venosa profunda.

En el caso de neurocisticercosis la presencia de lesiones quísticas con el escolex en las imágenes confirmaría el diagnóstico; de no evidenciarse estas, se debería proceder a la utilización de otros métodos diagnósticos con el objeto de confirmar su presencia

(26,27).

Si todavía todo es negativo, se debe considerar estados hipercoagulables(21), para lo cual se mediría ATIII (20,21), proteínas C y S(21), así como su actividad; fibrinógeno, homocisteína, y el factor V de Leiden (23), el cual se ha descubierto, causa resistencia a la activación de la proteína C, llevando a trombosis (1,16).

Finalmente el tratamiento, generalmente, es anticoagulación, primero con heparina y luego con warfarina (para prevenir episodios transitorios de hipercoagulabilidad); en caso de procesos específicos como infecciones, el tratamiento es dirigido a éstas. El tiempo es variable, dependiendo del proceso de fondo y el INR a alcanzar generalmente es de 2 a 3, a excepción de pocos casos, como el síndrome antifosfolipídico, en el cual debería ser más de 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protein S Deficiency. In Wintrobe's Clinical Hematology. 10th edition. Williams & Wilkins. Pg.1788-9.
2. Broekmans AW, Van Der Linden IK, Jansen Y, et al. Prevalence of protein C (PC) and protein S (PS) deficiency in patients with thrombotic disease. *Thromb Res (suppl VI)* 1986; 268.
3. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, et al. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 1988; 59:18-22.
4. Tatlisumak T, Fisher M. Hematologic disorders associated with ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1996; 140:1-11.
5. Sacco RL, Owen J, Mohr JP, et al. Free protein S deficiency: a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* 1989; 20: 1657-61.
6. Lane DA, Caso R. Antithrombin: structure, genomic organization, function and inherited deficiency. *Clin Haem* 1989; 2:961-998.
7. Bick LR. Clinical relevance of antithrombin III. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:276-87.
8. Hathaway, WE. Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Semin Haematol* 1991; 28: 19-23.
9. Menache D. Replacement therapy in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Semin Hematol*. 1991; 28: 31-8.
10. Menache D. Antithrombin III concentrates. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1115-20.
11. Sherman D, Lalonde D. Anticoagulants in stroke treatment, In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997. Pgs 723-4.
12. Wityk R. Posterior circulation-large artery occlusive disease and embolism. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997. Pgs 299-300.
13. Mokri B, Houser OW, Sandok BA, et al. Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology* 1988; 38: 880-5.
14. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, et al. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-6.
15. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-7.
16. Chimowitz MI. Ischemic stroke in the young. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997. Pgs: 330-2.
17. Hennerici MG, Mohr JP, Rautenberg W, et al. Ultrasound imaging and Doppler sonography in the diagnosis of cerebrovascular disease. In: *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd edition. Churchill-Livingstone, NY 1992. Pgs: 241-68.
18. Dafer RM, Ramadan NM. Transcranial doppler sonography and stroke. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997. Pgs: 620-4.
19. Halperin JL. Cardiac ultrasound in stroke investigation. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997. Pgs: 624-8.
20. Graham JA, Daly HM, Carson PJ. Antithrombin III deficiency and cerebrovascular accidents in young adults. *J Clin Pathol* 1992; 45: 921-2.
21. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993;24 (1): 19-25.
22. Ernerudh J, Olsson JE, von Schenck H. Antithrombin III deficiency in ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21(6):967.
23. Johnson JD. Factor V Leiden mutation. *Hosp Phys*. Jul 1999; 35 (7) :55-7.
24. Burneo J, Shatz R. Deficiencia de antitrombina III, agujero oval patente e isquemia cerebral. *Acta Neurol Colomb*. 15(2): 24, 1999(suppl). Presentado en el X Congreso panamericano de neurología, 1999. Colombia.
25. Barinagarrementeria F, Del Brutto OH. Lacunar syndrome due to Neurocysticercosis. *Arch Neurol*, 46: 415-7. 1989.
26. Del Brutto OH, Sotelo J, Roman G. Clinical manifestations. In: *Neurocysticercosis, a clinical handbook*. Pg.61-2. Swets & Zeitlinger Pub. 1998.
27. Martinez M, et al. Clinical aspects and unsolved questions in neurocysticercosis. In: Garcia HH and Martinez M, Taeniasis/Cysticercosis. Editorial Universo. Peru. 1999. Pg.149-62.