

# Trombosis venosa cerebral secundaria a síndrome antifosfolípido y déficit de antitrombina III

*D. Godoy, A. Boccio, H. Nafissi, M. Cabanas, H. Milani*

## RESUMEN

La trombosis venosa cerebral es menos frecuente que la arterial como causa de stroke, sin embargo aún continúa subdiagnosticada. Fisiopatológicamente se caracteriza por un desequilibrio entre factores trombogénicos y fibrinolíticos.

Los desórdenes hematológicos tienen un rol protagónico importante, destacándose entre ellos el síndrome antifosfolípido, el cual debe particularmente sospecharse cuando el accidente cerebrovascular ocurre en individuos jóvenes.

**Palabras clave:** trombosis venosa, anticoagulación, anticardiolipina.

## SUMMARY

Stroke due to cerebral venous thrombosis is less frequent than arterial, however it is still frequently overlooked. Physiopathologically it is characterized by a disequilibrium between thrombogenic and fibrinolytic factors.

Hematologic disorders play important protagonic role. The antiphospholipid antibody syndrome should be particularly suspected when cerebrovascular disease occurs in young patients.

**Key words:** venous thrombosis, anticoagulation, anticardiolipin.

## INTRODUCCIÓN

En 1825, Ribes<sup>1</sup> describe un paciente de 45 años de edad quien fallece luego de 6 meses de evolución de un cuadro clínico, cuyas características sobresalientes eran las cefaleas, epilepsia y delirio. La autopsia reveló trombosis venosa cerebral (TVC), desta-

cándose el compromiso del seno longitudinal superior, del seno lateral izquierdo y múltiples venas corticales de la región parietal, constituyéndose así en la primera descripción del síndrome de TVC publicado en la literatura médica.

La trombosis venosa y sus complicaciones, en este caso el stroke, pueden ocurrir desde la infancia hasta la vejez, aunque afecta en mayor medida a mujeres jóvenes en edad fértil.

La oclusión trombótica venosa es mucho menos frecuente que la arterial, su incidencia se desconoce con exactitud, debido a la heterogeneidad de la signo-sintomatología, las numerosas formas de presentación, la diversidad de etiologías, como así también el curso impredecible.

Así, al examinar brevemente la fisiopatogenia observaremos los innumerables factores etiológicos que predisponen y/o causan TVC, entre los que sobresalen, las infecciones, el trauma, los estados de hipercoagulabilidad, los tumores, etc.

Por otra parte, el hecho de adquirir mayor preponderancia en mujeres jóvenes durante el embarazo, puerperio y/o con el antecedente de ingesta de anticonceptivos orales, hacen a la TVC la causa más común de accidente cerebrovascular en este grupo etario, representando aproximadamente el 50% de los infartos cerebrales<sup>2</sup>.

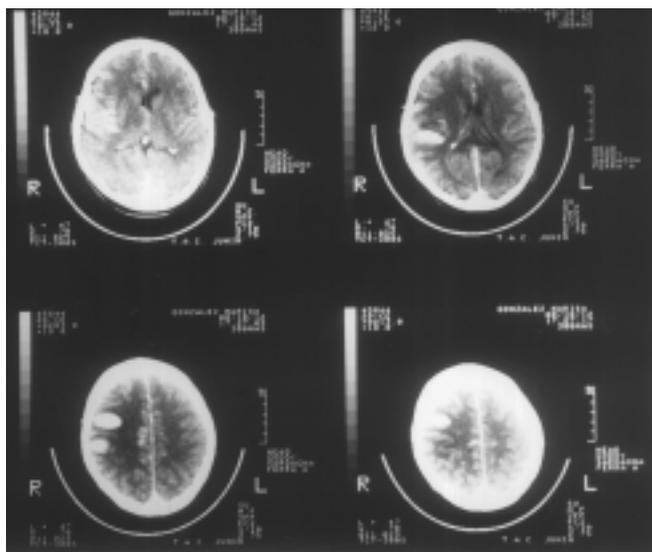
La proporción de pacientes jóvenes con stroke secundario a desórdenes hematológicos rondaría el 6%<sup>3,4</sup>, ocupando el síndrome antifosfolípido (SAFL) un lugar destacado, ya que múltiples estudios han detectado marcadores serológicos del síndrome en el 25% de los pacientes<sup>4,5</sup>.

El síndrome antifosfolípido<sup>6-10</sup>, constituye un estado de hipercoagulabilidad cuyas manifestaciones clínicas centrales son: la trombosis, (tanto arterial como venosa), los abortos recurrentes y la trombocitopenia. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL), antifosfatidilserinas, el inhibidor lúpico entre otros, se detectan en el plasma de los portadores del síndrome, encontrándose una estrecha correlación entre los títulos de aCL y la incidencia de trombosis venosa<sup>11</sup>.

Servicio Neurología y Neurocirugía, Laboratorio Central; y Centro de Tomografía y Resonancia Magnética del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires

Sanatorio Junín SRL. Almafuerte 68. (6000) Junin. Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: sanadir@infovia.com.ar



Figuras 1, 2, 3 y 4. TAC cerebro contrastada.

### CASO CLÍNICO

MG, sexo femenino, 35 años de edad, 2 hijos, sin problemas aparentemente durante los partos vaginales e ingesta crónica de anticonceptivos orales como antecedentes más relevantes. Ingresa proveniente de otra localidad del interior provincial luego de 10 días de evolución de cefaleas para lo cual había sido tratada con diferentes antiinflamatorios no esteroides, con resolución parcial de la sintomatología. En las últimas 48 horas entra en estupor, sumándose al cuadro, la aparición de convulsiones tónico-clónicas en hemicuerpo izquierdo con parálisis homónima postictal, y edema de papila con ingurgitación venosa en el fondo de ojo derecho.

Con el diagnóstico presuntivo de lesión ocupante de espacio es derivada a nuestra institución.

Ingresa en coma, respuesta motora localizadora del estímulo en hemicuerpo derecho ( $M_3$ ), sin apertura ocular ni respuesta verbal ( $O_1 - V_1$ ). Glasgow 7. Pupilas isocóricas, intermedias y reflécticas. Fondo de ojo: papiledema a derecha. No presentaba rigidez de nuca ni ninguna otra alteración en la semiología neurológica. Estable desde el punto de vista hemodinámico, bien perfundida. Mecánica ventilatoria normal, sin ruidos agregados a la auscultación torácica. Signos vitales: TA 135/90; Frecuencia cardíaca 92 x'; Frecuencia respiratoria 20 x'; Temperatura 36 grados centígrados.  $SaO_2$  97 %  $FiO_2$  21%.

Resto del examen físico normal, al igual que el ECG y las ecografías abdominales y ginecológica.

Punción lumbar: aspecto hemorrágico, con abundantes crenados y xantocromía postcentrifugado, 860 blancos a predominio linfocítico, Glucorraquia 0,62



Figura 5. Corte sagital RNM con gadolinio.

grs% (glucemia 1,13 grs%), proteinorraquia 6,3 grs% LDH 491, no observándose flora en el Gram.

Látex para *Haemophilus*, *Neisseria meningitidis* y neumococo negativos.

pH 7,38,  $paCO_2$  35 mmHg,  $paO_2$  75 mmHg, Bicarbonato 22 mEq/l, EB - 4, Hto 39 %, Recuento de blancos  $9700/mm^3$  con 2 % en cayados, Uremia 0,18, Creatinina 0,52,

$Na^+$  135,  $K^+$  4,5,  $Cl^-$  96 mEq/l.

Hepatograma normal, albuminemia 4,1 grs%. Orina completa y sedimento normales.

Coagulograma: Tiempo de coagulación 9'; KPTT 31", Concentración de protrombina 100%; RIN 1; Rto de plaquetas  $207000/mm^3$ ; fibrinógeno normal.

Proteínas C, S y factor: normales.

Déficit de antitrombina III: 15 UI/ml (VN 20 - 29).

Complemento normal, al igual que el *screening* para colagenopatías.

Inhibidor lúpico negativo

- Anticuerpos (Ac) Antifosfatidil serinas Ig G:

15 UOPL/ml: POSITIVO Ig M normal

- Anticuerpos Anticardiolipinas Ig G:

29 UGPL/ml: POSITIVO

- Ig M: 30 UGPL/ml: POSITIVO

- VDRL negativa.

TAC de cerebro con contraste: hemorragia subaracnoidea predominantemente en cisterna silviana derecha, colapso cisternal (*brain swelling*), infartos hemorrágicos córtico subcorticales ttemporo parietales derechos, al inyectar contraste se observan el sig-



Figura 6. Angiorresonancia. Tiempo venoso.

no del triángulo denso y el signo del delta vacío. (Figuras 1, 2, 3 y 4)

Se solicitó RNM con angioresonancia con tiempos arteriales y venoso (Figuras 5, 6, 7, 8) que informa: aumento del diametro del seno lateral izquierdo que se extiende desde el golfo de la yugular hasta la prensa de Herofilo con señal hipointensa en su interior en las secuencias con gadolinio que sugiere la existencia de trombos en su interior. Imágenes similares se observan en el seno longitudinal superior.

Imágenes espontáneamente hiperintensos en T2 y FLAIR en los lóbulos parietal y temporal derechos y en menor grado occipital del mismo lado como así también talámicos bilaterales, todos ellos compatibles con infartos venosos hemorrágicos.

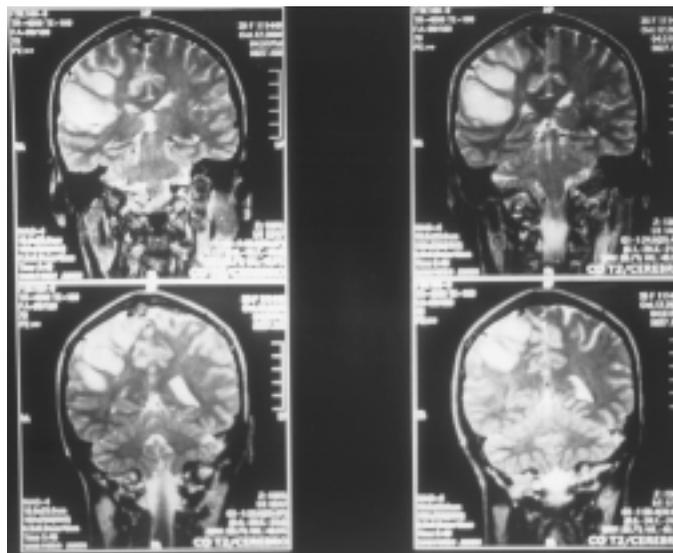
La angioresonancia no mostró alteraciones en los vasos que componen el polígono de Willis.

El examen del sistema venoso, muestra ausencia del seno longitudinal superior en casi toda su extensión, excepto en el sector frontal y parte de la prensa de Herofilo.

A pesar de la terapéutica instituida, anticoagulación, trombolíticos y manejo vigoroso de la hipertensión endocraneana la paciente se deteriora rostrocaudalmente en horas y fallece.

## DISCUSIÓN

Desde su descripción original, a principios del siglo 19, la TVC era considerada una enfermedad gra-



Figuras 7 y 8. RNM con gadolinio. Cortes coronales.

ve y relativamente rara, siendo diagnosticada casi con exclusividad por hallazgos necrópsicos, de ahí la dificultad en conocer, no solo la tasa de incidencia y prevalencia, sino también la mortalidad, aunque más no sea aproximada, reportándose variaciones en esta última que oscilan entre el 5 y 80%. Las recientes series publicadas<sup>12-17</sup> las cuales incluyen un número considerable de pacientes sugieren que la real incidencia de la patología es 10 veces mayor que las series de autopsia, posiblemente debido al hecho que la mortalidad corrientemente encontrada es del 10% o aún menor.

La edad media de los pacientes con TVC, según un estudio francés<sup>15</sup>, que incluye 110 individuos, es de  $38.7 \pm 14.8$  años, con preponderancia del sexo femenino; debido principalmente a factores relacionados con el embarazo, parto, ingesta de anticonceptivos orales, etc. Desde el punto de vista etiológico la TVC es multifactorial (Tabla 1). Si consideramos los desórdenes hematológicos, como factores primarios de stroke, la incidencia varía entre un 6 y 8%<sup>34</sup>. El SAFL debe sospecharse firmemente en pacientes jóvenes con accidentes cerebrovasculares, así, en el reporte de Muntz AG, et al<sup>5</sup>, los anticuerpos antifosfolípidos fueron hallados en el 25% de los pacientes con stroke de etiología desconocida. En otro análisis efectuado por Harris EN, y colaboradores<sup>11</sup>, se evidenció una estrecha correlación entre el título de anticuerpos anticardiolipina (aCL) y la incidencia de trombosis venosa, hallando por ejemplo un 44% de incidencia con títulos altos, versus 29% con títulos bajos y 10% con aCL negativos.

Los criterios diagnósticos del SAFL se evidencian en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Etiología de la trombosis venosa cerebral

<p>1. Infecciosas</p> <p>a. Local</p> <p>Sinusitis, otitis media, mastoiditis</p> <p>Carbunco nasal</p> <p>Celulitis orbitaria</p> <p>Infecciones odontógenas</p> <p>Enfermedad de Lemierre's</p> <p>Mucormicosis rinocerebral</p> <p>b. Sepsis e infecciones sistémicas</p> <p>2. No infecciosas</p> <p>a. Injurias locales</p> <p>Trauma de cráneo</p> <p>Neurocirugía</p> <p>Tumores</p> <p>Porencefalia, quistes aracnoideos</p> <p>Tromboflebitis química de la yugular interna</p> <p>b. Endocrinas</p> <p>Embarazo, puerperio</p> <p>Anticonceptivos orales</p> <p>Corticoides</p> <p>Terapéutica con andrógenos</p> <p>Hiperestimulación ovárica</p> <p>c. Otras medicaciones</p> <p>Citostáticos</p> <p>Ipsilon aminocaproico</p> <p>Anfetaminas y derivados</p> <p>Factor estimulador de colonias</p> <p>Granulocíticas - macrófagos</p> <p>3. Trastornos de la coagulación</p> <p>Deficiencia de antitrombina III</p> <p>Deficiencia de proteínas C, S</p> <p>Anticoagulantes circulantes</p> <p>CID</p> <p>Trombocitopenia inducida por</p> <p>Heparina y/o heparinoides</p> <p>Resistencia a proteína C activada</p> <p>Síndrome Antifosfolipídico</p> <p>Deficiencia hereditaria del factor</p> <p>Activador tisular del plasminógeno</p> <p>ECMO</p>	<p>4. Desórdenes médicos predidponentes</p> <p>a. Cardiovasculares</p> <p>Cardiopatías congénitas</p> <p>Insuficiencia cardíaca</p> <p>Marcapasos</p> <p>b. Gastrointestinales</p> <p>Cirrosis hepática</p> <p>Enfermedad de Crohn</p> <p>Colitis ulcerosa</p> <p>c. del tejido conectivo</p> <p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Arteritis temporal</p> <p>Granulomatosis de Wegener</p> <p>d. Alteraciones en glóbulos rojos</p> <p>Policitemia</p> <p>Anemia poshemorragia</p> <p>Anemia de células falciformes</p> <p>Hemoglobinuria paroxística nocturna</p> <p>e. Trombocitemia</p> <p>f. Enfermedad venosa tromboembólica</p> <p>Síndrome de Hughes - Stovin</p> <p>g. Oncológicas</p> <p>Cualquier carcinoma visceral</p> <p>Linfomas</p> <p>Leucemias</p> <p>Tumores carcinoides</p> <p>Histiocitosis X</p> <p>h. Otras</p> <p>Cirugía</p> <p>Deshidratación severa</p> <p>Enfermedad de Behcet</p> <p>Síndrome nefrótico</p> <p>Asfixia neonatal</p> <p>Inyecciones parenterales</p> <p>Homocistinuria</p> <p>Síndrome de Sturge - Weber</p> <p>Cateterización subclavia, yugular interna</p> <p>Tirotoxicosis</p> <p>Electrocución</p> <p>Post mielografías</p>
---	--

Si bien la trombosis venosa y de los senos cerebrales es categóricamente menos frecuente que la arterial como causa de stroke; debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar pacientes jóvenes debido a su potencialidad letal.

Los factores clásicamente considerados de mal pronóstico, tal es el caso de la paciente que comentamos; incluyen; la edad, retraso en el diagnóstico, tasa de evolución de la trombosis, presencia de coma, síntomas focales e infartos hemorrágicos y el signo del delta vacío en la TAC contrastada.

A manera de corolario, creemos conveniente tener presente a la hora de enfrentarnos con un paciente joven con signos de stroke, a pesar del amplio espectro clínico, considerar a la TVC sobre todo cuando se acompaña de cefaleas, convulsiones, signos focales, edema de papila y trastornos de la consciencia.

El método diagnóstico de elección es la RNM, la cual ofrece múltiples ventajas, entre ellas, su sensibilidad al flujo sanguíneo, la capacidad para visualizar el trombo y su naturaleza no invasiva, pudiendo además detectar trombosis aún con TAC normales.

**Tabla 2.** Síndrome antifosfolípido. Criterios diagnósticos

**Manifestaciones Clínicas**

Trombosis arterial y/o venosa  
 Abortos recurrentes  
 Trombocitopenia

**Datos de Laboratorio**

Anticardiolipinas Ig G  
 Anticardiolipina Ig M  
 Anticoagulante lúpico

Son necesarios un criterio clínico y otro analítico repetido al menos en dos ocasiones con un intervalo superior a 8 semanas

Así, es importante obtener información, por un lado, del compromiso del parénquima cerebral ya sea por TAC y/o RNM; y por otro, evaluar el proceso trombotico en sí mismo para lo cual contamos con la ya mencionada RNM o la angiografía cerebral, esta última adquiere relevancia cuando se opta por una de las medidas terapéuticas disponibles, como ser la trombolisis.

**Tabla 3.** Estrategias terapéuticas actuales en la Trombosis venosa cerebral

**1. Tratamiento gral. de todo paciente neurocrítico**

Vía aérea permeable, ventilación, oxigenación  
 Hidratación, estabilidad cardiocirculatoria  
 Normogluceemia, normotermia  
 Profilaxis para trombosis venosa profunda  
 Sucralfato, alimentación enteral precoz  
 Sedoanalgesia, profilaxis anticonvulsiva, etc

**2. Tratamiento de la Hipertensión Endocraneana**

Manitol, hiperventilación, ClNa hipertónico, etc

**3. Tratamiento específico: Remoción del trombo**

A. Anticoagulación sistémica  
 Heparina sódica en infusión continua a los fines de prolongar 2 o 3 veces el RIN.  
 B. Trombolisis  
 a) Local (prensa de Herofilo) con Uroquinasa 4000 U/minuto durante 2 horas  
 b) Sistémica  
 C. Cirugía

En cuanto al tratamiento, si bien no es el motivo de la presente comunicación, en la Tabla 3 se mencionan las estrategias actuales.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Ribes MF; Des recherches faites sur la phlebite. Revue Medicale Francaise et Etrangere et Journal de Clinique de l'Hotel - Dieu et de la Charite de Paris 3: 5, 1825.
- Lefkowitz D: Cortical thrombophlebitis and sinovenous disease, in Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Toole JF (eds); Handbook of Clinical Neurology: Vascular Diseases Part II. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V,1989, vol 10, pgs 395 - 423.
- The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. Neurology 1993 ; 43: 2069 - 2073.
- Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke: a selective review. Stroke 1990 ; 21: 1111 - 1121.
- Munts AG, vanGenderen PJ, Dippel DW, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischemia. J Neurol 1998; 245: 21.
- Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993; 342: 341 - 344.
- Asherson RA ; Rhamashta MA, Ordi-Ros j et al. The primary antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore) 1989; 68: 366 - 374
- Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 45 - 59.
- Petri M. Avances en reumatología. en Clinicas Medicas de Norteamerica Mexico, Editorial McGraw-Hill Interamericana 1997; 145 - 169.
- Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 333 - 350.
- Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med 1986; 146: 2153.
- Bousser MG, Chiras J, Sauron B et al. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. Stroke 16: 199, 1985
- Milandre L, Guerlot C, Girard N, et al. Les thromboses veineuses cerebrales de l'adulte. Ann Med Interne (Paris) 139: 544 1988.
- Thron A, Wessel K, Linden D et al. Superior sagittal sinus thrombosis: neuroradiological evaluation and clinical findings. J Neurol 233: 283, 1986.
- Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Neurol Clin 1992 10: 87 - 111.
- Villringer A, Max Einhaupl K; Dural Sinus and Cerebral Venous Thrombosis. New Horiz 1997; 5: 332 - 341
- Towbin A: The syndrome of latent cerebral venous thrombosis. Its frequency and relation to age and congestive heart failure. Stroke 1973; 4: 419 - 430.