

# Trombosis venosa cerebral asociada a tiroiditis subaguda de De Quervain en una paciente con la mutación G20210A del gen de la protrombina

A.B. Madroñero-Vuelta<sup>a</sup>, J. Sanahuja-Montesinos<sup>b</sup>, M. Bergua-Llop<sup>d</sup>, C. Araguás-Arasanz<sup>c</sup>

## CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS ASSOCIATED TO SUBACUTE DE QUERVAIN'S THYROIDITIS IN A CARRIER FOR THE G20210A MUTATION OF THE PROTHROMBIN GENE

**Summary.** Introduction. Recently, thyrotoxicosis has been described as a risk factor for cerebral venous thrombosis (CVT) in some reported cases. We present a case of CVT associated to a subacute De Quervain's thyroiditis in a young female who was an heterozygous carrier for the G20210A mutation of the prothrombin gene. Case report. A 42-year-old female with irrelevant past medical history developed a thrombosis of the superior sagittal and right transverse sinus in the initial phase of a subacute thyroiditis. Diagnosis was made by thyroid radioactive iodine uptake, and cerebral computerized tomography scan, magnetic resonance imaging, and magnetic resonance angiography. Treatment with aspirin and corticosteroids was started until thyroid function was normalized. When CVT diagnosis was made, the patient was treated with anticoagulation. Two months later, magnetic resonance imaging showed resolution of the CVT. The patient was diagnosed as an heterozygous carrier for the G20210A mutation of the prothrombin gene by genetic studies. Conclusions. Subacute thyroiditis might act as a risk factor for CVT, increasing the thrombotic risk in the presence of other acquired or hereditary prothrombotic factors, such as the G20210A mutation of the prothrombin gene in our patient. [REV NEUROL 2004; 39: 533-5]

**Key words.** Cerebral venous thrombosis. Coagulation. Hereditary disease. Prothrombin gene. Thrombophilia. Thyrotoxicosis.

### INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa cerebral (TVC) puede deberse a múltiples causas, y en más del 80% de los pacientes se halla un factor etiológico. Los mecanismos más frecuentemente implicados son alteraciones de la pared del vaso, disminución o estasis del flujo venoso o trastornos hematológicos congénitos o adquiridos [1]. En los últimos años se ha descrito la tirotoxicosis como factor desencadenante de TVC en diversos casos aislados [2-9]. Asimismo, diversos trastornos de la coagulación hereditarios se han relacionado con el desarrollo de TVC. Entre estos trastornos, recientemente se ha implicado la mutación G20210A del gen de la protrombina. Presentamos una paciente con TVC en relación con un estado de hipertiroidismo en el seno de la fase inicial de una tiroiditis subaguda (TS) de De Quervain y en la que, además, se identificó la mutación G20210A del gen de la protrombina.

### CASO CLÍNICO

La paciente es una mujer de 42 años, sin antecedentes personales de trombosis venosa o arterial, hemorragias, abortos, enfermedad neurológica, hábito tabáquico o toma de anticonceptivos orales, que desarrolló un cuadro progresivo de dolor cervical anterior y nuchal, más intenso en el lado derecho, sin fiebre. La exploración física puso de manifiesto un tiroides nodular, aumentado de tamaño e hipersensible a la palpación. Bajo la sospecha de tiroiditis se realizó un estudio hormonal tiroideo, que mostró las siguientes concentraciones: tirotrópina, menos de 0,01 mU/L (normal: 0,27-5,00); tiroxina libre, 76,2 pmol/L (normal: 11-22), y, posteriormente, una gammagrafía tiroidea con <sup>99m</sup>Tc, en la que se observó hipocaptación gammagráfica de la glándula tiroidea. Con el diagnóstico de TS de De Quervain, la paciente inició trata-

miento con ácido acetilsalicílico y posteriormente esteroides orales, con mejoría de la sintomatología clínica. Tres semanas después presentó una cefalea intensa, referida como la más intensa de su vida, de predominio occipital y temporal derecho, de características punzantes, en ocasiones pulsátil, que le impedía dormir por la noche y que cedía parcialmente con analgesia, asociada a náuseas, vómitos y alteraciones visuales de tipo deslumbramiento. Se realizó una tomografía axial computarizada craneal, la cual evidenció una imagen hiperdensa del seno longitudinal superior que, tras la administración endovenosa de contraste, presentaba un defecto de repleción en su interior. Con la sospecha de TVC, ingresó en nuestro hospital.

El examen físico general no demostró alteraciones relevantes ni déficit neurológico focal aparente. El estudio analítico hematológico mostró: leucocitos,  $24,8 \times 10^3/\mu\text{L}$  (90,3% neutrófilos); hemoglobina, 13,6 g/dL, plaquetas,  $245 \times 10^3/\mu\text{L}$ . El perfil bioquímico fue normal. En el estudio hormonal destacó: tirotrópina, 0,23 mU/L; tiroxina libre, 12,6 pmol/L; triyodotironina libre 1,91 pmol/L; anticuerpos anti-TPO (microsomales), 11,6 U/mL (normal: 0-35); los anticuerpos antitiroglobulina fueron positivos: 630 U/mL (normal: 0-120).

Se instauró un tratamiento anticoagulante con heparina sódica endovenosa. Se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral, que evidenció un seno longitudinal y transversal derecho prominentes, con ausencia de vacío de flujo en las secuencias convencionales, visualización del trombo como una señal isointensa en la secuencia SE T<sub>1</sub>, y defecto de repleción tras la administración de gadolinio (Fig. 1). El estudio de angiorresonancia confirmó la ausencia de flujo en el seno longitudinal y transversal derecho (Fig. 2).

La paciente evolucionó favorablemente, y la cefalea remitió en la primera semana del ingreso.

Se realizó un estudio de trombofilia congénita, estando la paciente en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y no en fase aguda, que mostró: proteínas C y S anticoagulantes funcionales y antitrombina III funcional, normales; se descartó una coagulopatía adquirida, y los anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y la resistencia a la proteína C activada con plasma deficiente en factor V fueron negativos. Se evidenció la mutación G20210A del gen de la protrombina en heterocigosis (A/G).

Posteriormente, se sustituyó la heparina por acenocumarol oral, sin complicaciones, y se mantuvo dicho tratamiento de forma indefinida. Los controles analíticos seriados evidenciaron la total normalización de la función tiroidea al cabo de un mes desde el inicio de la sintomatología, y se retiró el tratamiento con esteroides orales a los tres meses. Una RM cerebral de control realizada a los dos meses mostró la resolución total de la TVC. La paciente persiste asintomática tras un año de seguimiento.

Recibido: 17.05.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 02.06.04.

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup> Sección de Neurología. <sup>c</sup> Servicio de Hemostasia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. <sup>d</sup> Centro de Atención Primaria Prat de la Riba. Institut Català de la Salut. Lleida, España.

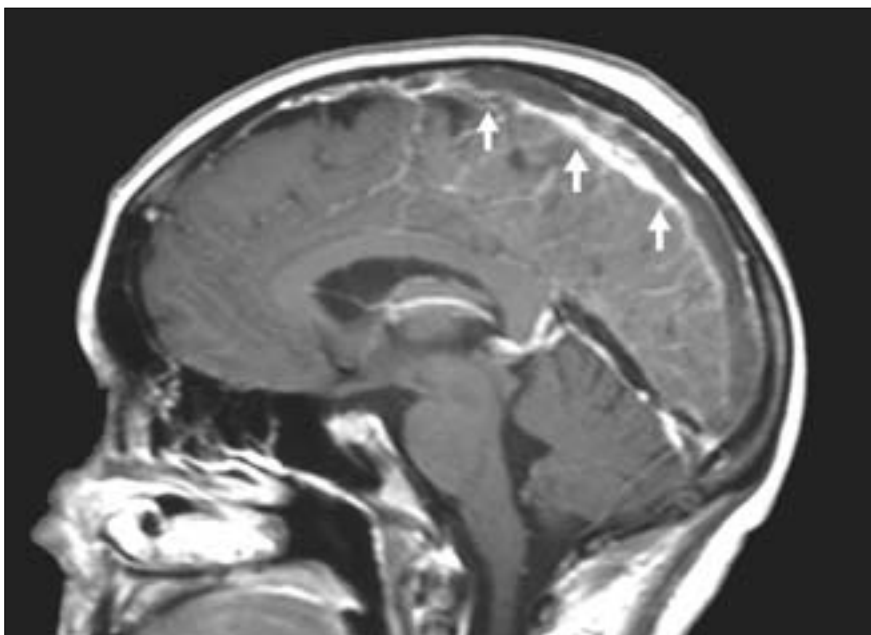
Correspondencia: Dra. A.B. Madroñero Vuelta. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Avda. Rovira Roure, 80. E-25006 Lleida. Fax: +34 973 248 754. E-mail: anabelenmadromedi@hotmail.com

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

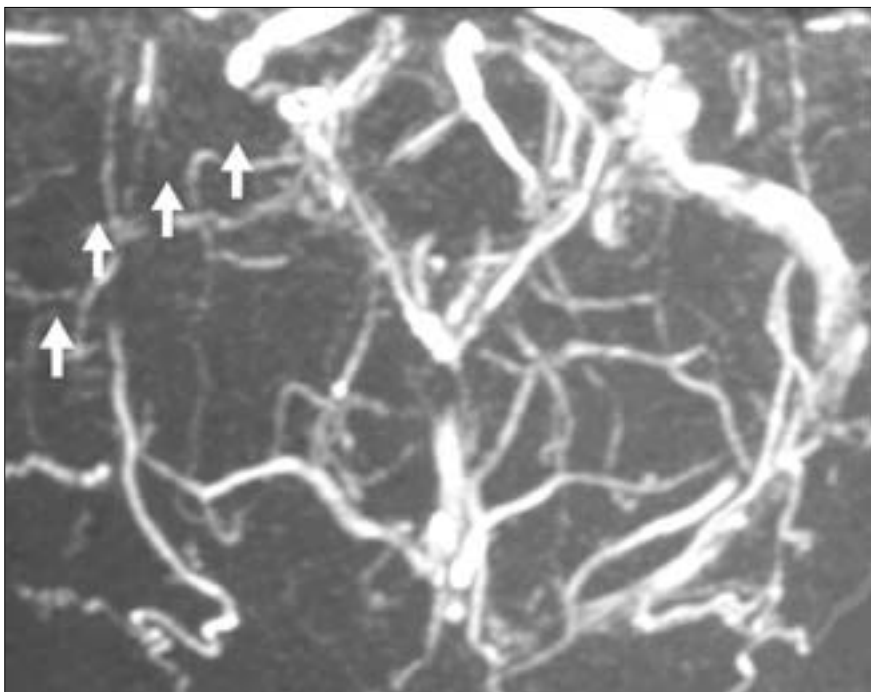
## DISCUSIÓN

La tirotoxicosis se ha descrito previamente como desencadenante de TVC en varios casos clínicos aislados [2-9]. En un trabajo reciente se calcula que la incidencia de la combinación de TVC y tirotoxicosis en la población holandesa es significativamente superior a la esperada únicamente por la coincidencia de las dos patologías por azar [8]. La tirotoxicosis puede favorecer la TVC por varios mecanismos: en pacientes con tirotoxicosis se ha encontrado incrementada la actividad del factor VIII, y se ha normalizado la actividad de dicho factor al alcanzarse la fase eutiroides [10]. Datos más recientes sugieren un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con hipertiroidismo y concentraciones altas de factor VIII [11]. Asimismo, en pacientes con bocios importantes se puede producir estasis del flujo venoso por compresión venosa local [3]. Aunque los mecanismos favorecedores de TVC en la tirotoxicosis serían independientes de la etiología de la tirotoxicosis, todos los casos descritos previamente en los que se cita la causa de la tirotoxicosis corresponden a la enfermedad de Graves [2-9]. Sólo hay un caso previo al nuestro de trombosis venosa profunda de la vena subclavia y axilar como complicación de una TS de De Quervain, en una paciente con antecedentes de enfermedad de Hodgkin tratada con radioterapia y quimioterapia [12]. En la TS se produce una reacción inflamatoria sistémica que se expresa en forma de fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Diversas enfermedades inflamatorias, agudas o crónicas, se han descrito como causa de TVC [1].

Es posible, por tanto, que en la tiroiditis se produzca un estado de hipercoagulabilidad no sólo por la tirotoxicosis, sino también por el propio proceso inflamatorio subyacente. La mutación G20210A del gen de la protrombina se ha descrito recientemente como un factor de riesgo de trombosis venosa [13], y presenta dicha mutación el 0,7-3,9% de la población general [14]. En España es el factor genético más prevalente de riesgo de trombosis venosa [15]. En varias series se demuestra que dicha mutación es más prevalente en los pacientes con TVC que en la población general, y se calcula un incremento del riesgo de padecer TVC en 5-10 veces aproximadamente [16,17]. En la mayoría de los casos de TVC, se asocia a otros factores de riesgo trombótico, de los que el uso de anticonceptivos orales es el factor de riesgo adquirido más frecuente [16-18].



**Figura 1.** RM craneal sagital potenciada en T<sub>1</sub> con administración de gadolinio. Trombo isointenso en el seno longitudinal superior con defecto de repleción y realce periférico de contraste (flechas).



**Figura 2.** Angiorresonancia venosa cerebral. Muestra ausencia de flujo en el seno transverso derecho (flechas).

Presentamos el primer caso descrito de TVC secundaria a TS de De Quervain, lo que apoyaría que la tirotoxicosis, independientemente de su etiología, puede constituir otro factor de riesgo trombótico a considerar, además de los ya conocidos. Por tanto, se recomienda determinar la función tiroidea en los pacientes con TVC, incluso en aquellos con otros factores de riesgo trombótico congénitos o adquiridos conocidos, teniendo en cuenta, además, que el tratamiento precoz de la tirotoxicosis podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. Londres: WB Saunders; 1997.
2. Schutta HS, Williams EC, Baranski BG, Sutula TP. Cerebral venous thrombosis with plasminogen deficiency. Stroke 1991; 22: 401-5.
3. Siegert CE, Smelt AH, De Bruin TW. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis: possible association in two cases. Stroke 1995; 26: 496-7.
4. Silburn PA, Sandstrom PA, Staples C, Mowat P, Boyle RS. Deep cerebral venous thrombosis presenting as an encephalitic illness. Postgrad Med J 1996; 72: 355-68.
5. Dulli DA, Luzzio CC, Williams EC, Schutta HS. Cerebral venous thrombosis and activated protein C resistance. Stroke 1996; 27: 1731-3.
6. Cheng SR, Chun CL, Cheng LL, Han JC, Yeh LK, Wu FC. Superior sagittal sinus thrombosis induced by thyrotoxicosis. J Neurosurg 2001; 94: 130-2.
7. Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. Thyroid 2000; 10: 607-10.
8. Maes J, Michotte A, Velkeniers B, Stadnik T, Jochmans K. Hyperthyroidism with increased factor VIII procoagulant protein as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 458.
9. O'Hare AJ, Molloy E, Cahill M. Cerebral venous sinus thrombosis precipitated by Graves' disease and factor V Leiden mutation. Ir Med J 2003; 96: 46-7.
10. Simone JV, Abildgaard CF, Schulman I. Blood coagulation in thyroid dysfunction. N Engl J Med 1965; 273: 1057-61.
11. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995; 345: 152-5.
12. Barrera P, Van Daal WA, Strijk SP, De Pauw BE. Subacute or De Quervain's thyroiditis and deep venous thrombosis 8 years after radio- and chemotherapy for Hodgkin's disease. Neth J Med 1990; 36: 200-3.
13. Poort SR, Rosendaal E, Reitsma P, Bertina R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698-703.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. Circulation 1999; 99: 999-1004.
15. Souto JC, Coll I, Llobet D, Del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. Thromb Haemostasis 1998; 80: 366-9.
16. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 1998; 338: 1793-7.
17. Reuner K, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Juttler E, et al. Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. Stroke 1998; 29: 1765-9.
18. Biousse V, Conard J, Brouzes C, Horellou MH, Ameri A, Bousser MG. Frequency of the 20210 G→A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in 35 cases of cerebral venous thrombosis. Stroke 1998; 29: 1398-400.

**TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL ASOCIADA A TIROIDITIS SUBAGUDA DE DE QUERVAIN EN UNA PACIENTE CON LA MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA**

**Resumen.** Introducción. Recientemente se ha descrito la tirotoxicosis como factor desencadenante de trombosis venosa cerebral (TVC) en diversos casos aislados. Se describe un caso de TVC asociada a tiroiditis subaguda de De Quervain en una mujer heterocigota para la mutación G20210A del gen de la protrombina. Caso clínico. Mujer de 42 años, sin antecedentes personales de interés, que durante la fase inicial de una tiroiditis subaguda desarrolló una trombosis del seno longitudinal superior y el seno transversal derecho. El diagnóstico por imagen se hizo mediante gammagrafía tiroidea, así como tomografía axial computarizada, resonancia magnética y angiorrisonancia cerebral. Se inició el tratamiento con ácido acetilsalicílico y posteriormente esteroides orales, hasta normalizarse la función tiroidea. Una vez diagnosticada la TVC se instauró un tratamiento anticoagulante, con resolución de la TVC por resonancia magnética a los dos meses. El estudio genético demostró que era heterocigota para la mutación G20210A del gen de la protrombina. Conclusiones. La tiroiditis subaguda podría actuar como factor desencadenante de TVC, y aumentar el riesgo de TVC cuando se asocia a otros factores protrombóticos adquiridos o hereditarios, como, en nuestro caso, la mutación G20210A del gen de la protrombina. [REV NEUROL 2004; 39: 533-5]

**Palabras clave.** Coagulación. Enfermedad hereditaria. Gen de la protrombina. Tirotoxicosis. Trombofilia. Trombosis venosa cerebral.

**TROMBOSE VENOSA CEREBRAL ASSOCIADA A TIROIDITE SUBAGUDA DE DE QUERVAIN NUMA DOENTE COM A MUTAÇÃO G20210A DO GENE DA PROTROMBINA**

**Resumo.** Introdução. Recentemente foi descrita a tirotoxicose como factor desencadeante de trombose venosa cerebral (TVC) em diversos casos isolados. Descreve-se um caso de TVC associada a tiroidite subaguda de De Quervain numa mulher heterozigota para a mutação G20210A do gene da protrombina. Caso clínico. Mulher de 42 anos, sem antecedentes pessoais de interesse, que durante a fase inicial de uma tiroidite subaguda desenvolveu uma trombose do seio longitudinal superior e seio transversal direito. O diagnóstico por imagem foi feito mediante gamagrafia tiroideia, bem como tomografia axial computadorizada, ressonância magnética e angiressonância cerebral. Foi iniciado o tratamento com ácido acetil-salicílico e posteriormente esteróides orais, até à normalização da função tiroideia. Uma vez diagnosticada a TVC, instituiu-se tratamento anti-coagulante, com resolução da TVC por ressonância magnética aos dois meses. O estudo genético demonstrou que era heterozigota para a mutação G20210A do gene da protrombina. Conclusões. A tiroidite subaguda poderia actuar como factor desencadeante de TVC, e aumentar o risco de TVC quando se associa a outros factores protrombóticos adquiridos ou hereditários, como no nosso caso a mutação G20210A do gene da protrombina. [REV NEUROL 2004; 39: 533-5]

**Palavras chave.** Coagulação. Doença hereditária. Gene da protrombina. Tirotoxicose. Trombofilia. Trombose venosa cerebral.