

mejoría subjetiva es la más precoz y la ganancia de fuerza muscular precede a la disminución de las atrofiaciones musculares [8].

La buena respuesta terapéutica de la miopatía tirotóxica y la

posibilidad de tratar una patología sistémica vienen a confirmar la importancia del diagnóstico precoz de estas situaciones y un mejor recuerdo del cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kissel JT, Mendell JR. The endocrine myopathies. In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of clinical neurology. Vol. 62. Amsterdam: Elsevier Science; 1992. p. 527-51.
2. Engel AG. Metabolic and endocrine myopathies. In Walton J, ed. Disorders of voluntary muscle. 5 ed. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 847-52.
3. Wartofsky L. Diseases of the thyroid. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. Principles of internal medicine. Vol. 2. 13 ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1930-53.
4. Riggs JE. Neurological consequences of systemic disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in clinical practice. Vol. 2. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991. p. 841-64.
5. Mintzer MJ. Hypothyroidism and hyperthyroidism in the elderly. J Fla Med Assoc 1992; 79: 231-5.
6. Forfar JC, Caldwell GC. Hyperthyroid heart disease. Clin Endocrinol Metabol 1995; 14: 491-508.
7. Kaminski HK, Ruff RL. Endocrine myopathies. In Engel AJ, Armstrong CF, eds. Myology. Vol. 2. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1726-53.
8. Olson BR, Klein I, Benner R, et al. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. Thyroid 1991; 1: 137-41.
9. Pissarra F, Carvalho M, Morais C, et al. Doenças musculares no hipertiroidismo. Acta Med Port 1995; 8: 501-4.

DOS CASOS DE MIOPATÍA

Resumen. Introducción. El diagnóstico y terapéutica precoz de patologías frecuentes como el hipertiroidismo han convertido sus complicaciones neurológicas en poco frecuentes. Por esta razón, a pesar de que están bien descritos, se están olvidando los cuadros neurológicos. Casos clínicos. Se describen dos casos de miopatía cuya presentación predominante fue la fatiga, que por su gran inespecificidad dificultó el diagnóstico sindrómico y etiológico, y la actitud terapéutica. En el primer caso, la evolución del cuadro fue lenta, como ocurre en edades avanzadas, y originó un cuadro gravemente incapacitante, ya que el paciente dependía de terceras personas cuando solicitó apoyo sanitario. En el segundo caso, que ocurrió en edad joven, la presencia de diplopía sugirió inicialmente el diagnóstico de miastenia. En ambos casos, se descubrió un hipertiroidismo y se produjo una rápida mejoría con la terapéutica adecuada. A propósito de estos dos casos, se realizó una breve revisión de la miopatía tirotóxica, la cual, a pesar de representar un cuadro bien conocido, ha planteado dificultades diagnósticas [REV NEUROL 1999; 28: 1059-61].

Palabras clave. Atrofia. Diplopía. Fatiga. Hipertiroidismo. Miopatía.

DOIS CASOS DE MIOPATIA

Resumo. Introdução. O diagnóstico e terapêutica precoce de doenças frequentes como o hipertiroidismo, tornaram pouco frequente a observação das suas complicações neurológicas. Por esta razão, e apesar de estarem bem descritos, os quadros neurológicos são frequentemente esquecidos. Casos clínicos. Descrevem-se dois casos de miopatia, cuja apresentação clínica foi marcada predominantemente pela fadiga, que pela sua inespecificidade, dificultou o diagnóstico sindrômico e etiológico, e o estabelecimento de uma terapêutica. No primeiro caso, a evolução do quadro foi muito gradual, como é frequente nas idades mais avançadas e originou um quadro gravemente incapacitante, tendo o doente ficado dependente de terceiros quando recorreu à consulta. No segundo caso, que ocorreu na idade jovem, a presença de diplopia sugeriu inicialmente o diagnóstico de miastenia. Em ambos os casos se diagnosticou hipertiroidismo e registou-se uma rápida melhoria com a terapêutica adequada. A propósito de estes dois casos, faz-se uma breve revisão da miopatia tirotóxica, a qual, apesar de representar um quadro bem conhecido, colocou dificuldades diagnósticas [REV NEUROL 1999; 28: 1059-61].

Palavras chave. Atrofia. Diplopia. Fadiga. Hipertiroidismo. Miopatia.

Isquemia del tronco cerebral en niño con resistencia a la proteína C activada y a la lipoproteína (a) elevada

M.^a Sameiro-Barreirinho^a, E. Costa^b, A. Moreira^c, J. Barbot^b, C. Barbot^a, M. Santos^a

BRAIN STEM ISCHEMIA IN A BOY WITH RESISTANCE TO C ACTIVATED PROTEIN AND RAISED LIPOPROTEIN (A)

Summary. Introduction. Activated protein C resistance is the most common hereditary coagulation abnormality. In the majority of cases it results from a point mutation Arg⁵⁰⁶ → Gln of the factor V gene, and characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C. Clinical case. We report the clinical case of a 6-year-old obese boy, who presented with acute hemiparesis. A cerebral MRI revealed an area of infarction in the left hemiprotuberance. Further investigation identified activated protein C resistance (heterozygosity for factor V Leiden) and elevation in lipoprotein (a). His mother also had factor V Leiden mutation. Prophylaxis with acetylsalicylic acid was instituted with favorable evolution. Conclusions. This mutation, isolated, is usually asymptomatic, unless other risk factors coexist. Although venous thromboembolism seems to be the main clinical manifestation, recent reports consider that activated protein C resistance is also a risk factor for arterial thrombosis and stroke in children. We reinforce the need for systematic and thorough evaluation of etiology and risk factors in cases of stroke in children [REV NEUROL 1999; 28: 1061-4].

Key words. Childhood. Factor V Leiden. Lipoprotein (a). Stroke.

Recibido: 25.03.99. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 20.04.99.

Versión en español del manuscrito remitido originalmente en portugués. El original puede hallarse en Rev Neurol (Supl Port).

^a Servicio de Neuropediatría. ^b Servicio de Hematología. Hospital Maria Pia.

Porto. ^c Servicio de Pediatría. Hospital Distrital de Faro. Faro, Portugal.

Correspondencia: Dra. Manuela Santos. Serviço de Neuropediatria. Hospital de Crianças Maria Pia. Rua da Boavista, 827. 4050 Porto, Portugal.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

INTRODUCCIÓN

En 1993, Dalback et al describieron un mecanismo de trombofilia anteriormente desconocido, caracterizado por una resistencia hereditaria a la acción anticoagulante de la proteína C activada (PCA) [1]. Por lo menos, en un 90% de los casos, la resistencia a la proteína C activada (RPCA) es causada por una mutación en el gen del factor V (G→A en el nucleótido 1691), conocida como factor V de Leiden, que se traduce en una sustitución de la arginina por la glutamina en el aminoácido 506. Así, uno de los lugares de clivaje de la PCA en el factor Va es resistente a la inactivación por medio de esta proteína [2]. Este defecto tiene transmisión autosómica dominante [1], y se encuentra en el 20-60% de los enfermos con trombosis y en el 3-10% de los individuos caucásicos sanos [3]. El factor V de Leiden es una alteración hereditaria de la coagulación con predisposición a la trombosis más común [1-4]. Las frecuencias más altas se alcanzan en Europa, siendo bastante rara en el resto del mundo. La principal manifestación clínica de la RPCA es el tromboembolismo venoso. Estudios recientes parecen confirmar su importancia también en los accidentes cerebrovasculares (AVC) en niños [5-9].

Los autores describen el caso clínico de un niño de 6 años, con infarto isquémico, protuberante, cuya investigación reveló RPCA (heterocigosis para el factor V de Leiden) y aumento de la lipoproteína (a) (Lp(a)).

CASO CLÍNICO

Niño de 6 años, caucásico, obeso (índice de masa corporal por encima del percentil 95), que se presentó con hemiparesia de instalación súbita. El resto del examen físico era normal. No tenía antecedentes de traumatismos. La tomografía axial computarizada cerebral (TAC) fue normal, y en la RM cerebral efectuada 24 horas después se apreciaba un área de hiposeñal en la ponderación en T₁ e hiperseñal en densidad protónica y en T₂ se localizó una hemiprotuberancia izquierda (Fig. 1). La distribución y las características morfológicas de la lesión sugerían etiología isquémica, la cual afectaba el territorio de las ramas perforadoras de la arteria basilar. La angiografía RM (angio-RM), que incluye la visualización de las carótidas extracraneales y arterias vertebrales, efectuada 11 días después, fue normal. La concentración de la Lp(a) fue de 104,7 mg/dl (normal <30mg/dl). La razón normalizada de la sensibilidad a la PCA fue de 0,71 (normal >1,0) y el análisis del ADN demostró heterocigosis para la mutación del factor V de Leiden. El estudio restante incluyó: radiografía del tórax, electrocardiograma, eco-Doppler cardíaco, hemograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, creatinina, urea, ionograma sérico, función hepática, perfil lipídico, dosificaciones de amonio, lactato y piruvato séricos, cromatografía de aminoácidos y ácidos orgánicos séricos y urinarios, orina tipo II, serología de la sífilis, homocistinemia, componentes del complemento, anticuerpos nucleares, anticuerpos anticardiolipina, tiempo de la protrombina y la tromboplastina activada, actividades de las proteínas C y S, fibrinógeno, antitrombina III y plasminógeno. No se encontraron alteraciones.

Se suministró ácido acetilsalicílico en dosis de 50 mg/día.

Se produjo una mejoría progresiva con resolución de la hemiparesia en un período de 10 días.

La investigación familiar permitió la identificación de RPCA (heterocigosis para el factor V de Leiden) también en la madre, abuela y tías maternas (Fig. 2). Su madre, con 36 años de edad, fumadora de 20 cigarrillos diarios y que tomaba anticonceptivos orales, también presentaba hipertrigliceridemia (199 mg/dl) e hipercolesterolemia (colesterol total= 224 mg/dl, LDL-colesterol= 160 mg/dl). Su padre presentaba Lp(a) elevada (114,5 mg/dl), hipertrigliceridemia (181 mg/dl) e hipercolesterolemia (colesterol total= 209 mg/dl, LDL-colesterol= 138 mg/dl). A pesar de estas alteraciones, no existían antecedentes familiares de accidentes tromboembólicos.

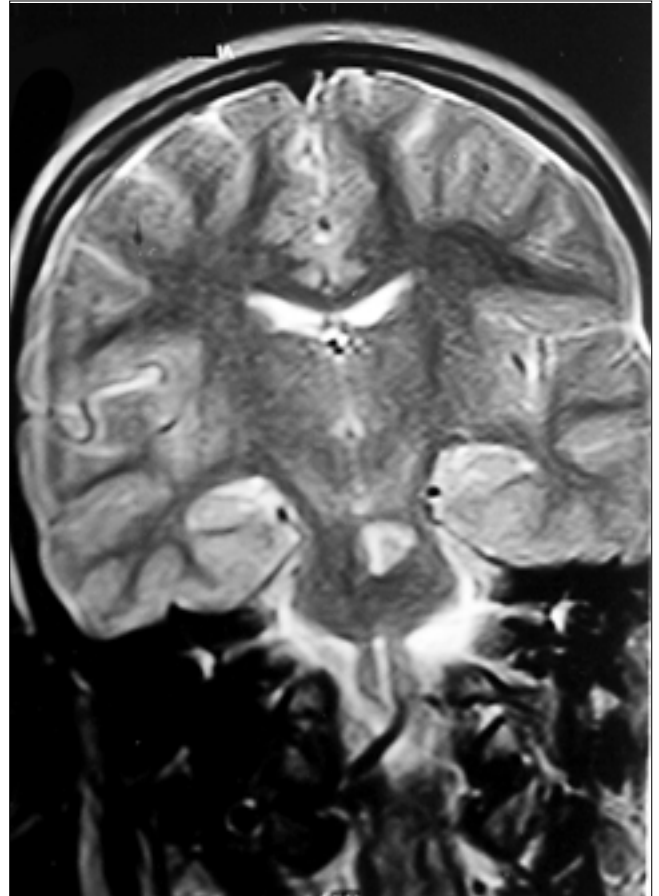


Figura 1. RM cerebral. Imagen ponderada con T₂. Área de hiperseñal en la hemiprotuberancia izquierda, correspondiente al infarto en el territorio de la arteria basilar.

DISCUSIÓN

La RPCA es actualmente reconocida como el factor de riesgo hereditario para el tromboembolismo venoso con mayor prevalencia, ya que aparece entre el 20 y el 60% de los casos. Junto con los déficit de proteína C, proteína S y antitrombina III, la RPCA es responsable del 60-70% de los casos de trombofilia familiar [1-3,10]. Un estudio reciente en niños detectó la mutación para el factor V de Leiden en un 52% de las trombosis venosas y en un 38% de los casos de tromboembolismo arterial [5]. Se estima que la heterocigosis para esta mutación confiere un riesgo aumentado para la trombosis venosa de unas 5-10 veces, mientras que los individuos homocigóticos tendrán ese riesgo aumentado de 50 a 100 veces [2,10].

El tromboembolismo venoso es la principal manifestación clínica de la RPCA [1,2,10,11]. Algunos autores también la consideran un factor de riesgo para la trombosis arterial [5,6,11-13] y en AVC en niños y adultos jóvenes [5-9]. En algunas familias con trombofilia se describió la cosegregación del factor V de Leiden con otros déficit, principalmente de antitrombina III [14], factor V [15], proteína S [10], proteína C [16] o mutación en el gen de la protrombina [17]. Dado que se han descrito casos de AVC asociados al déficit de otros inhibidores de la coagulación [18,19] en niños, nos parece importante mencionar esta asociación también para el factor V de Leiden.

Algunos estudios no encontraron asociación entre AVC y la

9. Gruppo RA, DeGrauw TJ, Palasis S, Kalinyak KA, Bofinger MK. Strokes, cutis marmorata telangiectatica congenita, and factor V Leiden. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 342-5.
10. Sifontes MT, Nuss R, Jacobson LJ, Griffin JH, Manco-Johnson MJ. Thrombosis in otherwise well children with the factor V Leiden mutation. *J Pediatr* 1996; 128: 324-8.
11. Lindblad B, Svensson PJ, Dahlbäck B. Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome and resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 343: 917.
12. Holm J, Zöller B, Svensson PJ, Berntorp E, Erhardt L, Dahlbäck B. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 344: 952-3.
13. März W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M, Witt J. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995; 345: 526-7.
14. Van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 417-21.
15. Simioni P, Scudeller A, Radossi P, Gavasso S, Girolami B, Tormene D, et al. 'Pseudo homozygous' activated protein C resistance due to double heterozygous factor V defects (factor V Leiden mutation and type I quantitative factor V defect) associated with thrombosis: report of two cases belonging to two unrelated kindreds. *Thromb Haemost* 1996; 75: 422-6.
16. Gandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M, et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the Arg 506 Gln mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C deficient patients. *Blood* 1995; 86: 219-24.
17. Weih M, Mehraein S, Valdeuza JM, Einhäupl KM, Vetter B, Kulozik AE. Coincidence of factor V Leiden mutation and a mutation in the prothrombin gene at position 20210 in a patient with puerperal cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29: 1739-40.
18. Koh S, Chen LS. Protein C and S deficiency in children with ischemic cerebrovascular accident. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 319-21.
19. Van Kuijk MAP, Rotteveel JJ, van Oostrom, Novakova I. Neurological complications in children with protein C deficiency. *Neuropediatrics* 1994; 25: 16-9.
20. Fisher M, Fernández JA, Ameriso SF, et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V Arginine⁵⁰⁶→Glutamine mutation. *Stroke* 1996; 27: 1163-6.
21. Halbmayr WM, Haushofer A, Schon R, Fisher M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 51-7.
22. Liebman HA, Sutherland D, Bacom R, McGehee W. Evaluation of a tissue factor dependent factor V assay to detect factor V Leiden: demonstration of high sensitivity and specificity for a generally applicable assay for activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 95: 550-3.
23. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein (a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27: 14-23.
24. Freitas P, Lima-Reis JP, Medina JL. Lp(a): facts and controversies. *Endocrinol Metab Nutr* 1996; 5: 245-57.
25. Woo J, Lau E, Lam CWK, et al. Hypertension, lipoprotein (a) and apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese. *Stroke* 1991; 22: 203-8.
26. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. In Sutor AH, ed. *Thrombosis in neonates and children. Seminars in Thromb Haemost* 1997; 23: 271-80.
27. Petäjä J, Jalanko H, Holmberg, Kinnunen S, Syrjäälä M. Resistance to activated protein C as an underlying cause of recurrent venous thrombosis during relapsing nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 103-5.
28. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg⁵⁰⁶→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
29. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575-88.
30. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP, Marzinotto V, et al. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: a need for thrombophilia programs. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 7-22.

**ISQUEMIA DEL TRONCO CEREBRAL EN NIÑO
CON RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA
Y LA LIPOPROTEÍNA (A) ELEVADA**

Resumen. Introducción. La resistencia a la proteína C activada es la alteración hereditaria de la coagulación más frecuente. La mayoría de los casos resulta de la mutación Arg⁵⁰⁶→Gln en el gen del factor V, y se caracteriza por una respuesta reducida a la acción anticoagulante de la proteína C activada. Caso clínico. Descubrimos el caso de un niño de 6 años, obeso, con hemiparesia derecha de instalación súbita por infarto en la hemiprotuberancia izquierda. La investigación adicional reveló resistencia a la proteína C activada debida a la heterocigosis para el factor V de Leiden, igualmente identificada en la madre, y la lipoproteína (a) aumentada. Se determinó profilaxis con ácido acetilsalicílico. La evolución fue favorable. Conclusiones. En ausencia de otros factores de riesgo para la trombofilia, esta mutación es generalmente asintomática en la infancia. La principal manifestación clínica es el tromboembolismo venoso y estudios recientes lo consideran un factor de riesgo para la trombosis arterial y el accidente cerebrovascular en niños. Consideramos importante una evaluación sistemática de la etiología y factores de riesgo en los casos de accidente cerebrovascular en la infancia [REV NEUROL 1999; 28: 1061-4].

Palabras clave: Accidente vascular cerebral. Infancia, factor V de Leiden. Lipoproteína(a).

**ISQUEMIA DO TRONCO CEREBRAL EM CRIANÇA
COM RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C ACTIVADA
E LIPOPROTEÍNA (a) ELEVADA**

Resumo. Introdução. A resistência à proteína C activada é a alteração hereditária da coagulação mais frequente. A maioria dos casos resulta da mutação Arg⁵⁰⁶→Gln no gene do factor V, e caracteriza-se por uma resposta diminuída à acção anticoagulante da proteína C activada. Caso clínico. Os autores descrevem o caso clínico de uma criança do sexo masculino, com 6 anos de idade, obesa, com hemiparésia direita de instalação súbita por enfarte na hemiprotuberância esquerda. A investigação adicional revelou resistência à proteína C activada debida a heterozigotia para o factor V de Leiden, igualmente identificada na mãe, e lipoproteína (a) aumentada. Instituiu-se profilaxia com ácido acetilssalicílico. A evolução foi favorável. Conclusões. Na ausência de outros factores de risco para trombofilia, esta mutação é geralmente assintomática na criança. A principal manifestação clínica é o tromboembolismo venoso e estudos recentes consideram ser um factor de risco para trombose arterial e acidente vascular cerebral na criança. Os autores consideram ser importante uma avaliação sistemática da etiologia e factores de risco nos casos de acidente vascular cerebral na criança [REV NEUROL 1999; 28: 1061-4].

Palavras chave. Acidente vascular cerebral. Criança. Factor V de Leiden. Lipoproteína (a).