

Tirotoxicosis y trombosis de senos venosos cerebrales, ¿causalidad o azar?

Thyrotoxicosis and cerebral venous sinus thrombosis, causality or chance alone?

La trombosis de senos venosos cerebrales constituye una causa poco frecuente de accidente cerebrovascular. En general, son 3 los factores que predisponen la trombosis venosa: estados de hipercoagulabilidad, estasis venoso y alteraciones en la pared del vaso sanguíneo¹⁻³.

En pacientes con tirotoxicosis, la actividad del factor VIII⁴, entre otros, está aumentada, resultando en un estado de hipercoagulabilidad y habiéndose descrito como un factor predisponente para la trombosis de senos venosos cerebrales. Los casos descritos en la literatura sugieren que la relación causal entre ambas es significativamente más alta que la esperada por el azar^{5,6}. A continuación se presenta un caso que ilustra esta asociación. Se trata de un varón de 30 años con antecedente de migrañas desde los 12 años en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, que acude a Urgencias por empeoramiento de su migraña en la última semana. Refería cefalea holocraneal, pulsátil y acompañada de fotopsias, junto con parestesias en hemicara y miembro superior derechos. En el interrogatorio dirigido refería pérdida de aproximadamente 8-10 kg de peso e hiperhidrosis en el último año. En la exploración física se objetivó la presencia de papiledema bilateral II/IV en el fondo de ojo, sin focalidad neurológica, siendo el resto de la exploración normal, con una frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, ausencia de temblor fino distal, exoftalmos y bocio.

Como pruebas complementarias, se realizó una analítica completa, que mostró resultados dentro de la normalidad, excepto concentraciones de fibrinógeno elevadas (516,9 mg/dl, LN 200-400).

Asimismo, se solicitaron pruebas de función tiroidea, cuyo resultado fue compatible con hiperfunción: T4L 4,54 ng/dl (LN 0,9-1,7), TSH 0,01 µU/ml (LN 0,27-4,5), T3L 8,61 pg/ml (LN 2- 4,4).

Se realizó un estudio de marcadores de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, ANCA, anticardiolipina, antimitocondriales, antimicrosomales, contra el receptor de TSH, anticuerpos antitiroglobulina,) siendo únicamente positivos estos últimos, con unos valores de 363 U/ml (LN <280).

El estudio de hipercoagulabilidad realizado, mostró factor VIII cromogénico >120% (LN 80-110) y factor von Willebrand Ag 112% (LN 80-110); el resto de las proteínas evaluadas (antitrombina III, proteína C, proteína S, factor von Willebrand, anticuerpos A2 antiplasmina, plasminógeno y test de resistencia a la proteína C), no mostraron alteraciones.

Ante los hallazgos de hipertiroidismo, se realizó una gammagrafía tiroidea, donde se objetivó una hiperplasia difusa hipercaptante y una RNM cerebral (fig. 1), por la clínica de parestesias, que mostró una hiperintensidad de señal a nivel del seno longitudinal superior, tórula, seno recto y porción proximal de senos transversos, compatible con trombosis de senos duros de cronología subaguda.

Ante la sospecha de trombosis de senos venosos cerebrales secundaria a hipertiroidismo, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular y posteriormente dicumarínicos, corticoides en dosis descendente y metimazol en dosis bajas (5 mg/ 12 h).

Tras 2 semanas de tratamiento con metimazol (10 mg/24 h), el paciente se encontraba clínicamente asintomático y presentaba un hipertiroidismo subclínico: T4L 0,93 ng/dl (LN 0,9-1,7), TSH 0,02 µU/ml (LN 0,27-4,5), T3L 2,15 pg/ml (LN 2-4,4), motivo por el cual se redujo la dosis a 2,5 mg/24 h.

Un mes después, los valores hormonales se encontraban dentro de la normalidad (T4L 0,98 ng/dl (LN 0,9-1,7), TSH 0,81 µU/ml (LN 0,27-4,5), T3L 2,99 pg/ml (LN 2-4,4)) por lo que se suspendió el tratamiento con antitiroideos.

En la actualidad, el paciente permanece asintomático y solo mantiene tratamiento con la anticoagulación oral.

Aunque son necesarios más ensayos clínicos para confirmar la asociación entre trastornos de la coagulación/fibrinólisis con alteraciones en la función tiroidea, la evidencia actual sugiere que la alteración de la coagulación depende del tipo de alteración tiroidea; en general pacientes con hipotiroidismo parecen tener un riesgo aumentado de sangrado mientras que en el hipertiroidismo son más propensos a la trombosis arterial⁶.

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos que predisponen a los pacientes hipertiroideos a un estado de hipercoagulabilidad, si bien la vía patogénica exacta no ha sido del todo aclarada; algunos de las alteraciones encontradas por diferentes autores son aumento del factor von Willebrand en plasma, una mejora en la función plaquetaria, aumento del turnover del factor II, VII, VIII y X^{1,6,7}.

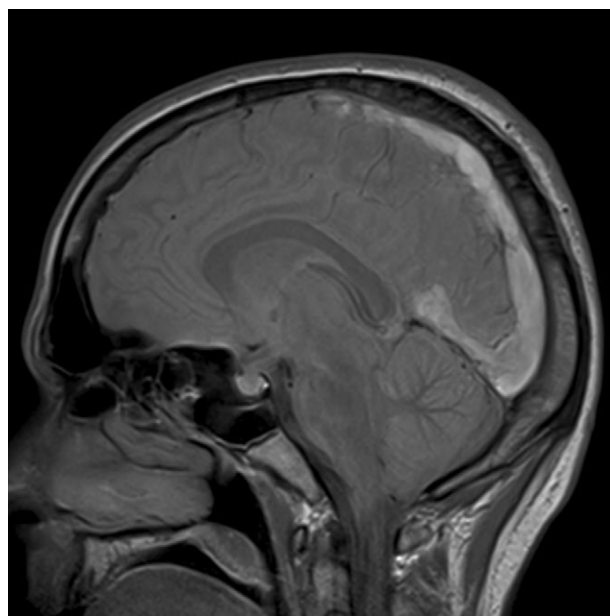


Figura 1 RMN cerebral donde se objetiva una hiperintensidad de señal a nivel del seno longitudinal superior, seno recto y porción proximal de los senos transversos.

Los datos publicados entre la asociación de hipertiroidismo y trombosis venosa se reducen a pocos casos clínicos; según la revisión de Franchini et al.⁶ donde se documentan 34 casos de trombosis venosa en pacientes con hipertiroidismo, en aproximadamente el 80% de los casos la trombosis ocurría en sitios poco frecuentes como el sistema venoso esplácnico y cerebral, siendo más frecuente en este último; tal y como sucede en el caso presentado. Asimismo, el curso subagudo y crónico resultó más frecuente que el agudo.

Squizzato et al.¹ recogían 13 casos de trombosis aguda de senos venosos cerebrales asociados con enfermedad tiroidea, siendo la etiología más frecuente del hipertiroidismo la enfermedad de Graves Basedow y sugiriendo como mecanismo patogénico un estado de hipercoagulabilidad e incluso compresión vascular en casos de bocios grandes.

En este caso, el hipertiroidismo autoinmunitario podría corresponder a una Hashitoxicosis frente a enfermedad de Graves Basedow; ambas pueden presentar hipercaptación difusa en la gammagrafía, pero la ausencia de positividad a anticuerpos contra el receptor de TSH y la buena respuesta al tratamiento antitiroideo sugieren como primera posibilidad Hashitoxicosis, a pesar de que un 10% de pacientes con enfermedad de Graves Basedow presenta estos anticuerpos negativos.

Por lo tanto, aunque existen muchos factores de riesgo para el desarrollo de la trombosis de senos venosos cerebrales tales como la trombofilia hereditaria, los anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio, el hipertiroidismo debe ser considerado siempre^{1,6,8}. Asimismo, en pacientes con hipertiroidismo y síntomas neurológicos, se debe sospechar el diagnóstico de trombosis de senos venosos cerebrales y realizar un estudio de coagulación.

Si esta posible relación causal se confirma mediante estudios observacionales más grandes podría tener importantes implicaciones clínicas, sobre todo en cuanto a la prevención y tratamiento.

Bibliografía

1. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2005;36:2302-10.
2. Siegert CEH, Smelt AHM, De Bruin TWA. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke*. 1995;26:496-7.
3. Verberne HJ, Fliers E, Prummel FM, Stam J, Brandjes PD, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid*. 2000;10:607-10.
4. Mouton S, Nighoghossian N, Berruyer M, Derex L, Philippeau F, Cakmak S, et al. Hyperthyroidism and cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol*. 2005;54:78-80.
5. Strada L, Gandolfo C, Del Sette M. Cerebral sinus venous thrombosis in a subject with thyrotoxicosis and MTHFR gene polymorphism. *Neurol Sci*. 2008;29:343-5.
6. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;000:1-6.
7. Usami K, Kinoshita T, Tokumoto K, Ino T, Ozawa K, Kimura T, et al. Successful treatment of plasma exchange for severe cerebral venous thrombosis with thyrotoxicosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:239-43.
8. Lodha A, Haran M, Frankel R, Shani J. Thyrotoxicosis causing arterial and venous thrombosis. *Am J Med Sci*. 2009;338:428.

María Merino^{a,*}, María Guadalupe Guijarro^a,
Paloma Iglesias^a, Yolanda Aladro^b
y Paloma Montero^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marietta84@hotmail.com
(M. Merino).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.009

Hipomagnesemia severa refractaria a la suplementación oral asociada al tratamiento con omeprazol

Severe hypomagnesemia refractory to oral supplementation associated to omeprazole treatment

Desde el primer artículo en el año 2006 de Epstein¹, varias publicaciones han puesto de relieve la relación entre el tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la existencia de hipomagnesemia. Aunque el número de casos descrito hasta la actualidad es muy pequeño, podría tratarse de un efecto adverso más frecuente de lo esperado teniendo en cuenta el gran número de personas que reciben este tratamiento. Presentamos el caso de un paciente con hipomagnesemia refractaria al tratamiento con suplementos orales que ha revertido tras la retirada del tratamiento con omeprazol.

Paciente de 65 años ingresado después de sufrir un episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Entre sus antecedentes personales destaca: HTA en tratamiento con doxazosina y valsartan/hidroclorotiazida, epilepsia focal criptogénica diagnosticada en 2005 tratada con levetiracetam y flutter auricular (anticoagulado con warfarina). Reflujo gastroesofágico en tratamiento con 20 mg de omeprazol desde hace 20 años.

Al ingreso se le detectaron niveles plasmáticos muy disminuidos de calcio, magnesio y potasio, por lo que se inició tratamiento con suplementos de magnesio por vía endovenosa y posteriormente por vía oral. Los 3 primeros días también recibió suplementos de calcio y potasio. Los niveles de magnesio se normalizaron con el aporte endovenoso, pero posteriormente fueron disminuyendo progresivamente hasta llegar a niveles plasmáticos similares a los iniciales a pesar de un elevado aporte oral (tabla 1). Se evaluaron las pérdidas urinarias de magnesio objetivando valores muy bajos, lo que sugería que la hipomagnesemia guardaba relación con