

Hiperhomocisteinemia en paciente joven con ACV Isquémico

Robert Heredia, Guillermo Borgia, Rosmel Acuña, Elvis Lira, Doris Rodríguez

Resumen:

El accidente cerebrovascular sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo; afectando a todas las edades, con mucha menor frecuencia en adultos jóvenes (10-15 %); en cada grupo etario las etiologías, la fisiopatología y el pronóstico son diferentes, por lo que en los jóvenes el estudio de su etiopatogenia requiere consideraciones adicionales para varios factores de riesgo y causas menos comunes. Se presenta el caso de un paciente de 35 años con enfermedad de curso agudo, caracterizada por cefalea holocraneana, hemiparesia derecha, heminegligencia derecha y agnosia digital. En la tomografía computarizada craneal, se observó una lesión hipodensa a nivel parietal posterior y temporal izquierdos. Se ordenaron estudios paraclínicos con la finalidad de excluir posibles etiologías: infecciosas, cardioembólicas y aterotrombóticas. Los resultados reportaron niveles de homocisteína elevados y un resultado positivo de prueba rápida de VIH, confirmado posteriormente mediante ELISA de 4ta generación. La hiperhomocisteinemia es un trastorno autosómico recesivo muy raro que presenta múltiples cambios y actúa como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis.

Palabras Clave: Hiperhomocisteinemia; accidente cerebrovascular isquémico en adulto joven;

virus de inmunodeficiencia humana; hipercoagulabilidad.

Abstract. Hyperhomocysteinemia in a young man with ischemic stroke.

Robert Heredia, Guillermo Borgia, Rosmel Acuña, Elvis Lira, Doris Rodríguez

Stroke remains a leading cause of mortality and morbidity worldwide; affecting all ages, but less frequently in young adults (10-15%), in each age group the etiologies, pathophysiology and prognosis are different; therefore, in young people, the study of its etiopathogenesis requires additional considerations for several risk factors and less common causes. The case of a 35-year-old patient is presented, characterized by holocranial headache, right hemiparesis, right hemineglect and digital agnosia. The cranial computed tomography showed a hypodense lesion at the left posterior parietal and temporal levels. Paraclinical studies were prescribed to exclude possible etiologies: infectious, cardioembolic and atherothrombotic. The results reported elevated homocysteine levels and a positive HIV rapid test result, subsequently confirmed by 4th generation ELISA. Hyperhomocysteinemia is a very rare autosomal recessive disorder that presents multiple changes and acts as an independent risk factor for atherosclerosis.

Key words: Hyperhomocysteinemia; ischemic stroke in young adult; human Immunodeficiency virus; hypercoagulability.

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr Miguel Pérez Carreño. Caracas. Venezuela
- Correo: Robert Heredia.drherediafz@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2023.39.4.6>

HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTE JOVEN CON ECV ISQUÉMICO

Introducción:

La hiperhomocisteinemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles elevados de homocisteína en el plasma sanguíneo.¹ Se considera un trastorno poco frecuente, con una gran variedad de alteraciones.² La homocisteína, es un aminoácido que se forma cuando se descomponen la metionina y la cisteína, siendo importante para la transferencia de grupos metilo.³ Los niveles elevados de homocisteína en sangre se asocian con enfermedades cardiovasculares, trombosis recurrente de las arterias coronarias, cerebrales o periféricas y trombosis venosa.⁴ Se asocia a varios trastornos de la coagulación y entre esos la principal asociación se ha encontrado con el déficit de proteína S.⁵⁻⁶ Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular; además, los niveles elevados de homocisteína pueden estar relacionados con disfunción endotelial, inflamación y activación plaquetaria.⁷

Pacientes con infección por VIH, en comparación con pacientes seronegativos, presentan factores de riesgo para estados de hipercoagulabilidad, entre estos la hiperhomocisteinemia, sin tener clara la causa de esta asociación.⁸ La hiperhomocisteinemia puede ser causada por factores genéticos o ambientales como deficiencias de vitamina B6, B12 y ácido fólico. El tratamiento de la hiperhomocisteinemia puede incluir suplementación con ácido fólico, vitamina B12 o vitamina B6 sola o en combinación.⁹ Es importante señalar que la hiperhomocisteinemia es una afección poco común y los niveles elevados de homocisteína no siempre indican una enfermedad subyacente, aunque cuando aparece debe considerarse un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular.¹⁰

Caso Clínico:

Se trata de paciente masculino de 35 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual el día 18 de enero de 2023 cuando presentó cefalea de aparición súbita, holocraneana, de moderada intensidad y carácter opresivo, duración continua, que no atenúa con la administración de AINES; 24 horas después, se asocia disminución progresiva de la fuerza muscular en el hemicuerpo derecho y difi-

cultad para articular palabras, por lo cual se decide su ingreso.

Antecedentes Personales: Abscesos en región glútea, muslos y axilas en febrero y diciembre de 2022 tratados con drenaje y antibioticoterapia, no especificada.

Examen Físico:

Peso 65 kg, Talla 170 cm, IMC: 22,4 kg/m².

Signos Vitales: TA: 130/80 mmHg (arteria braquial izquierda), PAM: 96 mmHg, FC: 92 lpm, FR: 18 rpm, SpO₂: 97% (FiO₂ 21%), T°: 37° C axilar.

Paciente en regulares condiciones generales, eupneico, afebril, tolerando la vía oral y oxígeno ambiente. Piel: fototipo IV según escala de Fitzpatrick, turgor y elasticidad conservada, se observan lesiones maculares, con diámetro de 1 cm, bordes regulares, localizadas en área axilar, cara interna de muslos y región glútea. Paciente vigil, consciente, con disartria, lenguaje poco fluido, repite. Presencia de agnosia digital. Nervios craneales: agudeza visual 20/20 bilateral, visión de colores: eucromatopsia, diámetro pupilar: 5 mm en penumbra y 3 mm en luz, isocoria, reflejo fotomotor y consensuado presentes, campimetría por confrontación sin alteraciones. Fondo de ojo: ojo derecho y ojo izquierdo: vasos oculares presentan disposición radiada, disco óptico redondo, con bordes netos, color rojizo, mácula indemne, retina sin alteraciones, pulso venoso presente. Presencia de parálisis facial central derecha. Fuerza muscular: hemicuerpo izquierdo 5/5 proximal y distal, hemicuerpo derecho 2/5 proximal y distal. Presencia de heminegligencia derecha. ROT: +++/++++ bicipital, tripital, rotuliano y aquileo derecho y ++/++++ bicipital, tripital, rotuliano y aquileo izquierdo. No signos meníngeos. Laboratorio: Tabla 1

Se realizó TC de cráneo simple observando en cortes axiales, imagen hipodensa homogénea a nivel parietal posterior y temporal izquierdo, sin desplazamiento de línea media, e imagen hipodensa en cabeza de núcleo caudado izquierdo. Se calcularon escalas tipo NIHSS (20 puntos), Rankin.⁴

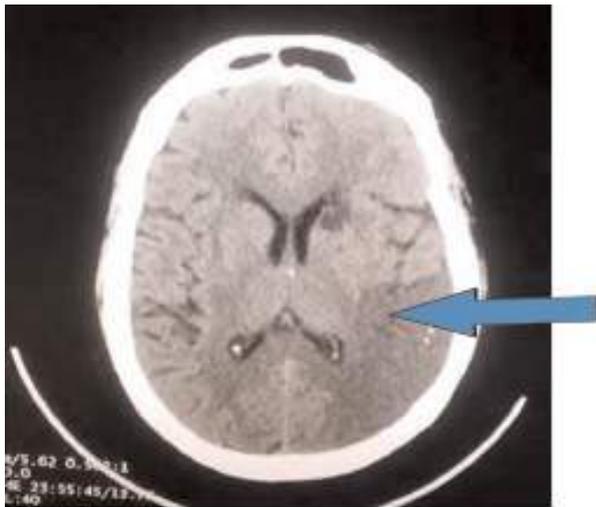
Tabla 1- Exámenes de laboratorio

Parámetros	19/01/2023	27/01/2023	30/01/2023	03/02/2023
GB	3500 cel/ul	4700 cel/ul	4660 cel/ul	5050 cel/ul
SEG	55%	67%	52%	67%
LINF	42%	25%	40%	28%
HB	10,7 gr/dL	11,3 gr/dL	10,8 gr/dL	13,5 gr/dL
HCTO	32,40%	33%	32,10%	41,04%
VCM	96 fl	101 fl	99 fl	96 fl
HCM	29,4 pg	29 pg	29,8 pg	29,5 pg
PLT	282 10 ³ /uL	138 10 ³ /uL	142 10 ³ /uL	292 10 ³ /uL

ando en un primer momento la posibilidad de que paciente forme parte del grupo de controladores élite; sin embargo, paciente no cumplía con criterios para sustentar ese diagnóstico.

Durante una segunda anamnesis, el paciente afirma tener diagnóstico de infección por VIH desde el año 2020 lo cual había negado al inicio de su hospitali-

Figura. 1



La punción lumbar exitosa al primer intento, tuvo presión de apertura 15 cm H₂O, líquido cefalorraquídeo con aspecto de agua de roca, presión de cierre 13 cm H₂O. El estudio citoquímico descartó etiología infecciosa que pudiese condicionar vasculitis. Tabla 2

Fue evaluado por servicios de Cardiología y Radiodiagnóstico, quienes realizan Ecocardiograma con test de burbuja y US Doppler carotídeo, respectivamente, descartando cardiopatía congénita del adulto y posible etiología cardioembólica y aterotrombótica. Al 6° día presentando NIHSS 9 puntos, Barthel 21 puntos, Rankin 3 puntos.

Se reciben resultados de carga viral (< 40 copias) y conteo de CD4+ (420 cél/mm³), plante-

Tabla 2 Estudio del Líquido cefalorraquídeo

EXÁMEN (20/1/23)	RESULTADO
VOLUMEN	3 ml
COLOR	INCOLORO
HEMATÍES	0 – 1 X CPO
CÉLULAS	NO SE OBSERVARON
GLUCOSA	65,8 mg/dl
PROTEÍNAS	34 mg/dl
PANDY	NEGATIVO
CLORUROS	127,5 mmol/l
ADA	2,9 U/L

zación, y se encontraba en tratamiento regular con Dolutegravir/Lamivudina/Tenofovir (50/300/300mg) OD.

Por los hallazgos obtenidos se concluye el caso como:

1. Accidente Cerebro Vascular isquémico en Territorio de Arteria Cerebral Media Izquierda segmento M4 en paciente joven. NIHSS 9 puntos, Barthel 21 puntos, Rankin 3 puntos secundario a:
 - 1.1. Estado de hipercoagulabilidad primaria: Hiperhomocisteinemia
2. Infección por VIH A2.

Paciente permaneció hospitalizado un total de 15 días, se egresa estable, con evaluación y manejo en conjunto entre Medicina Interna,

HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTE JOVEN CON ECV ISQUÉMICO

Se ordenaron Estudios de coagulación (tabla 3)

EXÁMEN (30/1/23)	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
ANTITROMBINA III (CONCE)	98%	75,0 – 125,0 %
ANTITROMBINA III (ACTIV)	81,20%	80,0 – 120,0 %
PROTEÍNA C (CONC)	73%	72,1 – 141,0 %
PROTEÍNA C (ACTIV)	73%	70,0 – 130,0 %
PROTEÍNA S (CONC)	110%	55,0 – 123,0 %
PROTEÍNA S (ACTIV)	77,70%	77,0 – 143,0 %
FACTOR V (ACTIV)	71,20%	70,0 – 120,0 %
FOLATO	9,50 ng/mL	2,0 – 17,0 ng/mL
VITAMINA B 12	300 pg/mL	180,0 – 900,0 pg/mL
HOMOCISTEÍNA	20 umol/L	4,7 – 16,2 umol/L

Infectología, Hematología y Rehabilitación.

Discusión:

La homocisteína es un aminoácido sulfhidrilo intermedio que se forma durante la conversión de metionina en cisteína. Se encuentra en concentraciones bajas en el plasma y tiene dos vías metabólicas: la transulfuración, que forma cistationina, y la remetilación, que forma metionina.² La cistationina-B-sintetasa (CBS) es la enzima que cataliza la condensación de homocisteína y serina para formar cistationina, utilizando piridoxal fosfato como cofactor.³

La hiperhomocisteinemia se puede clasificar en tres grupos: leve, moderada y grave. La hiperhomocisteinemia leve a moderada se considera un factor de riesgo independiente para la formación de aterosclerosis.⁴ Se ve relacionada con la presencia de eventos vasculares que guardan relación con marcadores de hipercoagulabilidad, sobre todo estudiados en accidentes vasculares cerebrales.⁵ Las características histopatológicas de la lesión vascular inducida por la homocisteína incluyen engrosamiento de la íntima, alteración de la lámina elástica, hipertrofia del músculo liso, acumulación de plaquetas y formación de trombos oclusivos enriquecidos en plaquetas.⁶ Se ha demostrado una asociación entre la hiperhomocisteinemia y enfer-

medades cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica.⁷

Se ha encontrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y el daño axonal mediado por NFL en LCR, así como una asociación entre los niveles de homocisteína y CD4+ en pacientes infectados por VIH.⁸ Se han realizado metaanálisis que han evaluado la asociación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular. Un metanálisis encontró que un nivel de homocisteína un 25% más bajo se asoció con un menor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.⁹ Varios autores han reportado la presencia de oclusión vascular asociada a hiperhomocisteinemia sin enfermedad aterosclerótica subyacente, en relación con hipercoagulabilidad.¹⁰ Otro metanálisis encontró una correlación entre los niveles de homocisteína y el riesgo de enfermedad coronaria de nueva aparición.¹¹

La hiperhomocisteinemia, especialmente en los niveles de leve a moderada, se considera un factor de riesgo independiente para la formación de aterosclerosis y está asociada con enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica.¹⁰⁻¹¹ Varios estudios han demostrado una correlación entre los niveles de homocisteína y el riesgo de enfermedad cardiovascular, así como con el daño axonal y el déficit de folatos; además, en pacientes infectados por VIH, se ha encontrado una asociación entre los niveles de homocisteína y los niveles de CD4+.¹²

Referencias

1. Rodgers GP, Young NS. Manual de hematología clínica 4a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
2. Palomo IG, Pereira JG, Palma JB. Hematología Fisiopatología y Diagnóstico 1ª ed. Talca: Universidad de Talca; 2005.
3. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. StatPearls Publishing 2022 May 8. PubMed PMID: 32119295.
4. Zimba S, Ntanda PM, Lakhi S, Atadzhanyan M. HIV infection, hypercoagulability and ischaemic stroke in adults at the University Teaching Hospital in Zambia: a case control study. BMC Infect Dis. 2017 May 18;17(1):354. PubMed PMID: 28521833; PubMed Central PMCID: PMC5437681.
5. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, Fuchs D, Spudich S, Blennow K, Zetterberg H. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL)

- is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *EBioMedicine*. 2015 Nov 22;3:135-140. PubMed PMID: 26870824; PubMed Central PMCID: PMC4739412.
6. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Apr;32(2):233-240. PubMed PMID: 29679304.
 7. Abdollahi A, Shoar TS. Hyperhomocysteinemia in HIV-Infected Individuals: Correlation of a Frequent Prothrombotic Factor with CD4+ Cell Count. *Oman Med J*. 2012 May;27(3):224-7. PubMed PMID: 22811772; PubMed Central PMCID: PMC3394350.
 8. Clarke R, Collins MB, Lewington S, Donald DP, Alftan G, Tuomilehto J, et al. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA*. 2002 Oct 23;288(16):215-22.
 9. Stern JM, Saver JL, Boldy RM, DeGregorio F. Homocysteine Associated Hypercoagulability and Disseminated Thrombosis: A Case Report. *Angiology*. 1998;49(10):765-769.
 10. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Farias Vidigal Nascimento R, Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Oct 13;17(10):e0276087. PubMed PMID: 36227950; PubMed Central PMCID: PMC9560514.
 11. Martí-Carvajal A, Nicita G, Palma A, Leal U, Brito N, Chacín A. Hyperhomocysteinemia in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus. *Gac Méd Caracas*. 2007;115:297-303.
 12. Deminice R, Silva TC, de Oliveira VH. Elevated homocysteine levels in human immunodeficiency virus-infected patients under antiretroviral therapy: A meta-analysis. *World J Virol*. 2015 May 12;4(2):147-55. PubMed PMID: 25964880; PubMed Central PMCID: PMC4419119.