

# ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO JOVEM E DÉFICIT DE PROTEÍNA S

MANUEL GONÇALVES, JOÃO CABRAL BEIRÃO

Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António dos Capuchos.

## RESUMO

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 33 anos, internada por hemiparésia direita e afasia global de instalação súbita, havendo referência a um episódio prévio de afasia global 7 anos antes, do qual recuperou sem sequelas. É referida a investigação complementar a que foi sujeita, especialmente vocacionada para o despiste das diversas causas de AVC no jovem. Discute-se a relação entre déficite de proteínas inibidoras da coagulação e patologia arterial, fazendo-se ainda uma breve referência à bibliografia existente sobre a matéria.

## SUMMARY

### Stroke in young adult and protein S deficiency

The authors describe a right hemiparesis and global aphasia, suddenly developed in a 33-Year-old woman, with a previous aphasia, 7 years ago, from which she recovered without sequelae. They discuss the relationship between protein inhibitor of blood coagulation and arterial thrombosis, and make references to what has been published about it.

## INTRODUÇÃO

Continua hoje a ser difícil a classificação de muitos casos de AVC isquémico segundo padrões tradicionais de aterosclerose, lacunas ou embolismo. As estatísticas disponíveis através do Stroke Data Bank do National Institute of Neurological and Communicative Disorders (NINCDS)<sup>1</sup> revelam que em aproximadamente 40% dos AVC isquémicos a causa é desconhecida (embora esta percentagem tenha vindo a diminuir nos últimos anos). Se tivermos em conta que os acidentes vasculares cerebrais são hoje uma das três principais causas de morte no mundo ocidental<sup>2</sup>, é fácil perceber a dimensão atingida por este grupo. Assumem, portanto, maior relevo as investigações secundárias destinadas a determinar a etiologia do acidente em causa, até porque a prevenção secundária do AVC exige um correcto e completo conhecimento do diagnóstico e mecanismos do enfarte. Este problema atinge uma importância maior num grupo específico de pacientes — o jovem (menos de 45 anos)<sup>3</sup>, que em conjunto representa 3-4% do número total de doentes com esta patologia. Neste grupo etário, os problemas que se levantam em termos de etiologia, diagnóstico, terapêutica e prognóstico são de molde a justificar uma investigação exaustiva, dado que o diagnóstico diferencial admite uma maior variedade de entidades clínicas e o prognóstico é melhor no jovem<sup>4</sup>.

No nosso caso, pretendemos fazer uma avaliação progressiva e escalonada, tentando abranger grande parte dos possíveis factores de causalidade.

De notar, que a situação que consideramos de base na doente é passível de terapêutica preventiva, tal como afinal uma série de outras patologias que estão na génese do AVC, o que permite oferecer uma expectativa de vida superior ao paciente.

## MATERIAL E MÉTODOS

As amostras utilizadas para os doseamentos da Prot C e Prot S foram obtidas por punção venosa (9 vol. sangue) para

tubo com Citrato de Sódio a 3,8% (1 vol. anticoagulante), centrifugadas a 3500 rpm a 4°C, fracionadas por aliquotas de 300 ul e armazenadas a -40°C.

O plasma calibrador utilizado na curva de calibração do doseamento da Proteína C foi o CTS-Standart (Behringwerke. Diagnóstica), assim como os plasmas controlos foram os CTS-Kontroll Normal e o CTS-Kontroll P1 (Behringwerke Diagnóstica), respectivamente. Para a calibração dos doseamentos feitos para a determinação da Proteína S (total e livre), usou-se um pool de plasmas composto por 18 indivíduos saudáveis, de idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos, sendo 9 do sexo masculino e 9 do sexo feminino. Este pool foi tratado do mesmo modo que as amostras a dosear.

Nos doseamentos da Proteína C a amostra utilizada foi plasma puro, e avaliou-se a sua actividade segundo um método quantitativo colorimétrico, que utiliza um substrato cromogénio sintético (Stachrom Prot C-Diagnóstica. Stago).

Nos doseamentos da Proteína S total o plasma utilizado foi diluído a 1:100 em tampão fosfato (método ELISA). Na determinação da Proteína S livre pelo mesmo método houve primeiro que precipitar a fracção da Proteína S complexa ao Complemento (C4Bp-PS), tanto para o pool de plasmas, como as amostras. Utilizou-se para isso o Polietilenoglicol (PEG) a 25%, e incubaram-se os plasmas 30 minutos a 4°C. Centrifugaram-se depois a 3500 rpm, durante 15 minutos a 4°C, e foi lhes retirado o sobrenadante, que no caso do pool calibrador corresponde, por definição, a 100% de Proteínas S livre.

No método de Elisa, utilizou-se o kit Asserachrom. Prot S (Diagnóstica. Stago), com placas coated F(ab)<sup>2</sup> Antiproteína S, um conjugado Anti-Proteína S Peroxidase, e como substrato o OPD/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Como se trata de uma técnica imunológica, e se detetou um déficite em Proteína S livre, não sendo possível na altura o doseamento qualitativo da fracção livre por eletroforese bidimensional, optou-se pela confirmação deste resultado avaliando a actividade de cofactor da proteína C activada, efeito este avaliado pelo prolongamento de um tempo de coagulação de um sistema enriquecido em factor V<sub>a</sub>, substrato natural da Proteína C activada.

Empregou-se o Kit Staclot Prot S (Diagnóstica. Stago); como calibrador empregou-se na mesma o pool de plasma.

### CASO CLÍNICO

J.J.C.S.P., sexo feminino, 33 anos de idade, caucasiana branca, natural de Cuba (Alentejo), residente em Lagos, casada, trabalhadora rural, internada a 20 de Março de 1990 no Serviço Comum de Urgência dos Hospitais Cíveis de Lisboa, sendo depois transferida para o Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António dos Capuchos.

**Motivo de Internamento:** hemiparésia direita e afasia.

Os dados de anamnese foram fornecidos pela mãe e pelo marido da doente.

Em estado de aparente saúde até então, a doente iniciou no dia 19 de Março de 1990 (no decorrer de esforço laboral) quadro súbito caracterizado por cefaleia intensa, generalizada, a que se seguiu a instalação de hemiparésia e afasia. Aparentemente não houve outra sintomatologia concomitante, nomeadamente, perda de conhecimento. Foi levada ao Serviço de Urgência do Hospital de Lagos, tendo ficado internada e sido depois transferida para o Hospital de S. José.

Há referência a um episódio de afasia súbita, 7 anos antes, que se instalou 8 dias após um parto eutócico, e que aparentemente não foi acompanhado de qualquer outra sintomatologia, nomeadamente cefaleia, alterações da força ou da sensibilidade. Recuperou sem sequelas ao fim de alguns meses. Os familiares negam outros episódios com características semelhantes. Negam que a doente tenha habitualmente cefaleias.

Os antecedentes pessoais revelam VII Gesta, VII Para, 1 nado-morto; laqueação de trompas no último parto, nunca tendo feito anticoncepção oral. Hábitos tabágicos acentuados, de aproximadamente 40 cigarros/dia; hábitos alcoólicos moderados.

Os antecedentes familiares são irrelevantes.

O exame objectivo revelava uma doente com um bom estado geral; TA = 100/60 mmHg, FC = 56 ppm rra, FR = 14 ciclos/min, Temp Ax = 36,5°C; o exame somático era normal, nomeadamente a auscultação cardíaca.

O exame neurológico (para o qual se estabeleceu um código de sinais e se utilizou um alfabeto) revelou-nos uma doente calma, colaborante, com uma afasia global de predomínio motor, não emitindo qualquer som. Estava aparentemente orientada auto-psiquicamente, mas desorientada em relação ao meio. A atenção estava mantida. Humor deprimido. As funções de memória, raciocínio, cálculo e leitura não puderam ser pesquisadas, embora a doente fosse capaz, alguns dias após a admissão, de reconhecer as letras do alfabeto e elaborar com elas palavras com significado. Os pulsos carotídeos eram amplos, simétricos, e não se auscultavam sopros. Apresentava hemiparésia direita em fase flácida, com parésia facial homolateral de tipo central. Hipostesia dolorosa a nível do hemicorpo direito.

As análises efectuadas à entrada revelaram um hemograma normal, VS = 60/1.<sup>a</sup> h, colesterol total = 320 mg/dl, HDL Colesterol = 33 mg/dl, LDL Colesterol = 269 mg/dl, VLDL Colesterol = 17,2 mg/dl, AST = 65 UI/l, ALT = 70 UI/l. Todas as outras análises de rotina eram normais.

O ECG revelou uma bradicárdia moderada, e o RX de Torax não apresentava alterações.

A TAC CE efectuada no Serv. de Urgência revelou *isquemia nucleocapsular à esquerda, com efeito de massa sobre o ventrículo lateral do mesmo lado; estruturas da linha média alinhadas.*

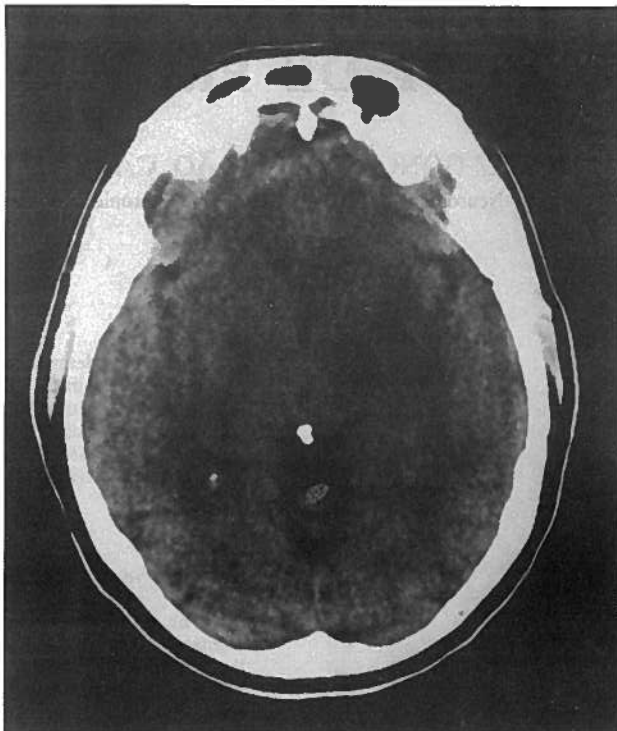


Fig. 1 — Isquemia núcleo-capsular à esquerda.

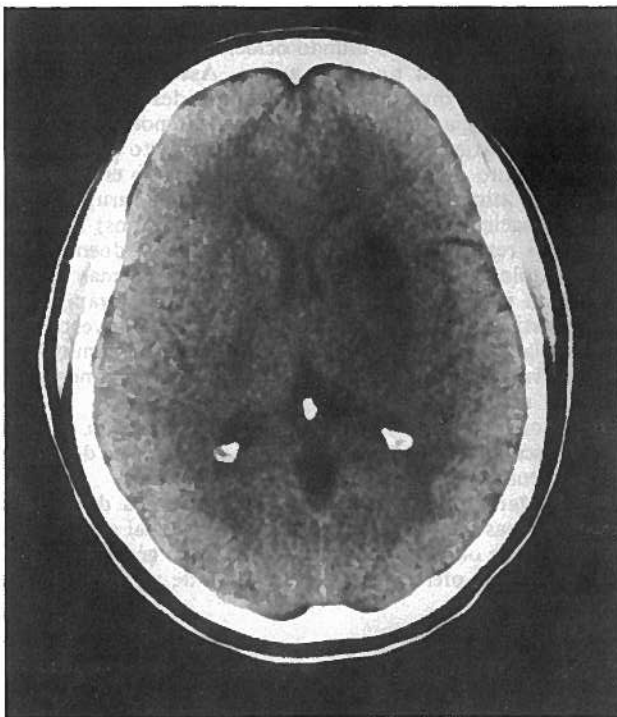


Fig. 2 — Isquemia núcleo-capsular à esquerda.

Fez Doppler carotídeo e angiografia carotídea, que não revelaram alterações.

O EEG revelou *predomínio focal interminente de ondas lentas polimorfas, sobre a região temporal esquerda*.

O Ecocardiograma, modo M e Bidimensional, não apresentava alterações. Pediu-se um estudo imunológico — Ra test, Células LE, ANA com padrão, Ac anti-DNA, Ac anti-RNP, Ac anti-SM. C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub>, Ac antifosfolípidos — que foi inteiramente normal.

O estudo da coagulação efectuado no nosso Hospital (TP, PT<sub>T</sub>, Fibrinogénio e AT III) foi normal.

Pediu-se também um estudo da Hemoglobinas, que não revelou qualquer alteração.

Em termos clínicos a doente apresentou alguma melhoria da afasia após a introdução de medicação antidepressiva. Fez uma intercorrência comicial generalizada, tendo-se iniciado Carbamazepina, não voltando a ter convulsões.

Depois da realização dos exames auxiliares já referidos, foi pedido para Serv. de Patologia do Hospital de Santa Cruz o doseamento da Antitrombina III (AT III), Proteína C e Proteína S, que apresentou os seguintes resultados: AT III = 121% (valor normal = 80-120%); Prot C = 116% (valor normal = 70-140%); Prot S total = 155% (valor normal na mulher = 70-122%); Prot S livre = 40% (valor normal na mulher = 50-130%).

Perante este quadro clínico e laboratorial foi colocada a hipótese diagnóstica de **AVC por déficite de Proteína S**.

A doente foi depois transferida para o Serviço de Medicina Física e Reabilitação do Hospital de Curry Cabral.

Um ano após (em Março de 1991) repetiu-se o doseamento das proteínas inibidoras da coagulação (estando a doente heparinizada), que apresentou os seguintes resultados: AT III = 105%; Prot C = 89%; Prot S total = 96%; Prot S livre — ELISA = 40%; Actividade funcional (Staclo) = 36%; A doente mantém-se medicada com Varfarina, 5 mg PO/dia, e Carbamazepina, 600 mg PO/dia.

## DISCUSSÃO

Reconhecida que é a associação entre deficiência em Prot S ou Prot C e a doença venosa tromboembólica<sup>5-8</sup>, bem como o seu carácter familiar<sup>9-11</sup>, têm sido apresentadas nos últimos anos evidências da associação destes déficits com patologia arterial isquémica<sup>12</sup>.

Os níveis reduzidos de AT III e das Prot C e S, bem como as suas formas moléculares disfuncionais, resultam num estado de hipercoagulação ou pré-trombótico.

As deficiências de Prot C e S são geralmente devidas a distúrbios autossómicos dominantes, podendo no entanto constituir formas adquiridas (síndrome nefrótico, doença hepática grave, terapêutica com Varfarina)<sup>13</sup>.

A Prot S apresenta-se em circulação de 2 formas distintas: livre e ligada a uma proteína transportadora, a C4b. A forma activa é a forma livre, pelo que uma patologia que aumente transitoriamente a proteína de ligação pode provocar uma diminuição significativa dos níveis de Prot S livre, logo, uma diminuição da sua actividade. Este déficite pode então, e devido a este condicionante, ser apenas transitório. Segundo Boerger LM et al<sup>14</sup>, dá-se uma diminuição sistemática dos níveis de Proteína S livre e total durante a gravidez e durante a tomada de anovulatórios.

Os níveis de Prot S livre são aqueles que, na prática, melhor se correlacionam com a sua actividade. Há também alguns doentes nos quais a diminuição de Prot S é total, sendo no entanto este grupo muito menor que o primeiro. Comp PC e col<sup>15</sup> propuseram a designação de **Deficiência de tipo I** para o primeiro grupo, e **Deficiência de tipo II** para o segundo.

Hart RG et al<sup>16</sup> fizeram uma revisão de 200 doentes conhecidos com deficiência hereditária de Prot S, nos quais

a associação entre o déficite e acidente vascular cerebral parece ser rara.

Sacco RL et al<sup>17</sup>, por seu lado, referem que a deficiência de Prot S livre em pacientes com AVC ocorre numa frequência superior à esperada na população. Em dois estudos realizados por estes autores em 138 doentes com patologia deste foro, foi encontrada uma percentagem de cerca de 20% com déficite de Prot S.

Em relação ao caso particular da nossa doente, a investigação complementar foi dirigida para as patologias que são diagnóstico diferencial etiológico deste quadro. Pensamos que, actualmente, o estudo da coagulação tem nestes doentes uma importância semelhante à do estudo da função cardíaca, ao estudo vascular ou ao estudo imunológico sistémico. Entendemos por estudo da coagulação a pesquisa de alterações da hemostase primária, da hemostase secundária e dos seus sistemas de regulação.

Não nos foi possível a realização de ecocardiograma com contraste ou transesofágico, pelo que pensamos não ser possível a exclusão total de AVC embólico.

No entanto as características principais deste caso clínico, nomeadamente o facto de se tratar de um segundo acidente vascular isquémico numa doente jovem, tendo o primeiro surgido na sequência de uma alteração hormonal importante, os níveis repetidamente diminuídos da Prot S livre (o que afasta a hipótese de se tratar de uma deficiência temporária), e a normalidade dos restantes exames auxiliares efectuados na pesquisa do diagnóstico etiológico, levam-nos a manter a hipótese colocada de **AVC causado por déficite de Proteína S**. Será pois importante manter a terapêutica anticoagulante.

Esta tem sido realizada nos doentes com deficiência de Prot S e trombose venosa profunda utilizando a Varfarina. A mesma deve ser indicada em pacientes com esse déficite e AVC. Os dois problemas principais descritos com a utilização de dicumarínicos nestes doentes são a redução ainda maior dos níveis de Prot C e Prot S, cuja síntese é hepática e dependente da Vit K, e a necrose cutânea.

Para terminar gostaríamos apenas de frisar que a importância da Prot S na patogénese do AVC está em estudo, e pode ser determinante em maior número de casos de que aqueles que se pensava anteriormente. No entanto uma questão importante fica de pé em relação a este problema:

- é a deficiência de Prot S livre geradora de lesão isquémica *per si*?
- ou apenas potenciadora da acção patogénica de pequenos estímulos trombogénicos?

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Isabel Freire e ao Dr. Francisco Crespo, do Serviço da Patologia Clínica do Hospital de Santa Cruz, o apoio prestado na realização dos estudos da coagulação que permitiram o diagnóstico do Déficit de Proteína S.

## BIBLIOGRAFIA

1. SACCO R.L., ELLENBERG J.H., MOHR J.P., TATEMACHI T.K., HIER D.B., PRICE T.R., WOLF P.A.: Infarcts of Undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390.
2. FOULKES M.A., WOLF P.A., MOHR J.P., HIER D.B.: The Stroke Data Bank: Design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19: 547-557.
3. PINTO VIANA J.: Acidentes Vasculares Cerebrais no Jovem. Manuscrito não publicado.
4. CHANCELLOR A.M., GLASGOW G.L., OCKELFORD P.A., JOHNS A., SMITH J.: Etiology, prognosis and hemostatic

- function after cerebral infarction in young adults *Stroke* 1989; 20: 477-482.
5. MANNUCCI P.M., VIGANO S.: Deficiencies of Protein C, an inhibitor of blood coagulation. *The Lancet* 1982; ii: 463-467.
  6. WINTZEN A.R., BROEKMANS A.W., BERTINA R.M., BRIET P.E., ZECHA A., VIELVOYE G.J., BOTS G.T.H.A.M.: Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary Protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *BMJ* 1985; 290: 350-352.
  7. MITCHELL C.A., ROWELL J.A., HAN L., YOUNG J.P., SALEM H.N.: A fatal thrombotic disorder associated with an acquired inhibitor of Protein C. *New Eng J Med* 1987; 317: 1638-1642.
  8. BROEKMANS A.W., VELTKAMP J.J., BERTINA R.M.: Congenital Protein C deficiency and venous thromboembolism. *New Eng J Med* 1983; 309: 340-344.
  9. SCHWARTA H.P., FISCHER M., HOPMEIER P., BATARD M.A., GRIFFIN J.H.: Plasma Protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-1300.
  10. COMP P.C., ESMON C.T.: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of Protein S. *New Eng J Med* 1984; 311: 1525-1528.
  11. COMP P.C., NIXON R.R., COOPER M.R., ESMON C.T.: Familial Protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082-2088.
  12. COLLIER B.S., OWEN J., JESTY J., HOROWITZ D., REITMAN M.J., SPEAR J., YEH T., COMP P.C.: Deficiency of plasma Protein S, Protein C or Antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 456-462.
  13. WIESEL M.L., GRUNEBaum L., FREYSSINET J.M., CAZENAVE J.P.: La Protein C: intérêt de son dosage em pathologie. *La Press Medicale* 1988; 26: 1333-1337.
  14. BOERGER L.M., MORRIS P.C., THURNAU G.R., ESMON C.T., COMP P.C.: Oral contraceptives an Gender affect Protein S status. *Blood* 1987; 69: 692-694.
  15. COMP P.C., DONAY D., PATTON D., ESMON C.T.: An abnormal plasma distribution of Protein S occurs in functional Protein S deficiency. *Blood* 1986; 67: 504-508.
  16. HART R.G., KANTER M.C.: Hematologic disorders and ischemic Stroke a selective review. *Stroke* 1990; 21: 1111-1121.
  17. SACCO R.L., OWEN J., MOHR J.P., TATEMACHI T.K., GROSSMAN B.A.: Free Protein S deficiency a possible association with cerebrovascular occlusion. *Stroke* 1989; 20: 1657-1661.

Pedido de Separatas:

Manuel Gonçalves

Serviço de Neurologia

Hospital de Santo António dos Capuchos

Alameda de Santo António dos Capuchos

1100 Lisboa