

ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC TROMBOTIC LA UN CAZ CU HIPERHOMOCISTEINEMIE MODERATĂ

DORINA STOICĂNESCU¹, MARIANA CEVEI², RAMONA SUCIU³

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, ^{2,3}Universitatea din Oradea

Cuvinte cheie:
hiperhomocisteinemie,
accident vascular
cerebral, reabilitare

Rezumat: Concentrația crescută de homocisteină este un factor de risc pentru accident vascular cerebral, boală vasculară periferică, infarct miocardic și tromboembolism venos. Se pare că hiperhomocisteinemia afectează nu numai sistemul de coagulare al sângelui, ci și structura peretelui vascular. Gena MTHFR codifică un co-substrat pentru reacția de remetilare a homocisteinei la metionină, dar este, de asemenea, implicată și în transulfurarea la cistationină. Prezentăm cazul unui bărbat de 42 de ani, internat pentru tratament și reabilitare funcțională la Spitalul Clinic de Recuperare Medicală Băile Felix, România, după accident vascular cerebral ischemic. Pacientul cu anamneza nesemnificativă, istoric familial negativ, fără diagnostic cunoscut de homocistinurie a dezvoltat un accident vascular cerebral ischemic acut. Examinarea RMN a descris o leziune vasculară ischemică din emisfera cerebeloasă stângă cu edem, fenomene de herniere prin foramen magnum și supratentorial și amputarea ventriculului IV. Ecografia cardiacă și a arterelor precerebrale au relevat aspecte normale. Constatarea cea mai importantă de laborator a fost hiperhomocisteinemie moderată. Analiza moleculară a relevat prezența unei mutații MTHFR C677T în heterozigoție și absența mutației A1298C. După terapia medicamentoasă, a fost internat în clinica noastră, la aproximativ o lună după accidentul vascular, având probleme de coordonare. Tratamentul de recuperare a fost complex și a implicat coordonarea mai multor membri ai echipei, cu următoarele obiective principale: coordonare și echilibru în activitățile fizice, prin exerciții de stimulare specifice terapiei ocupaționale și kinetoterapiei. El a prezentat o îmbunătățire funcțională semnificativă, după trei săptămâni de tratament intensiv de recuperare. Răspunsul prompt la programul de reabilitare în acest caz este un alt argument pentru tratament individualizat, precoce, care continuă la domiciliu pe o perioadă lungă de timp.

Keywords:
hyperhomocysteinemia,
stroke, rehabilitation

Abstract: Increased concentration of homocysteine is a risk factor for stroke, peripheral vascular disease, myocardial infarction, and venous thromboembolism. It seems that hyperhomocysteinemia affects not only the blood coagulation system, but also the vascular wall structure. MTHFR gene encodes a co-substrate for homocysteine remethylation to methionine, but it is also involved in transsulfuration to cystathionine. We present the case of a 42-year-old man hospitalized for treatment and functional rehabilitation in Medical Rehabilitation Clinical Hospital Băile Felix, Romania, after ischemic stroke. The patient with unremarkable anamnesis, negative family history, no known diagnosis of homocystinuria developed an acute cerebrovascular ischemic accident. MRI described an ischemic vascular lesion of the left cerebellar hemisphere with edema, herniation phenomena through foramen magnum and supratentorial and amputation of the fourth ventricle. Ultrasonography of the heart and precerebral arteries revealed normal aspects. The most significant laboratory finding was moderate hyperhomocysteinemia. Molecular analysis revealed the presence of a heterozygous MTHFR C677T mutation and the absence of A1298C mutation. After drug therapy, he was admitted in our clinic at about one month after the vascular accident, having only coordination problems. Rehabilitation treatment was complex and involved coordination of several team members, with the following main objectives: coordination and balance in physical activities, through stimulation exercises specific for occupational therapy and kinetotherapy. He showed significant improvement after three weeks of intensive treatment. Prompt response to the rehabilitation programme in this case is another argument for early, individualized treatment, which continues at home, over a long period of time.

INTRODUCERE

Homocistinuria cuprinde un grup de afecțiuni ereditare caracterizate prin niveluri ridicate de homocisteină în urină. Aceste tulburări metabolice sunt cauzate de un deficit enzimatic. Diferite tipuri de mutații duc la absența enzimelor implicate în degradarea sau reformarea metioninei.

Au fost descrise trei tipuri de homocistinurie primară: (1)

1. Homocistinuria clasică (datorată deficitului de cistationin β - sintetază);
2. Deficit de metilen-tetrahidrofolat reductaza (MTHFR);
3. Homocistinuria cauzată de defecte metabolice ale cobalaminei (vitamina B12).

Dintre aceste forme, homocistinuria cauzată de deficitul de MTHFR (OMIM 236250) este considerată a fi o afecțiune

¹ Autor corespondent: Mariana Cevei, P-ța 1 Decembrie, Nr. 10, Oradea, România, E-mail: cevei_mariana@yahoo.com, Tel: +40259 412834
Articol intrat în redacție în 31.07.2013 și acceptat spre publicare în 18.10.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):32-35

ASPECTE CLINICE

rară care duce la niveluri crescute de homocisteină în plasmă și urină.(2) Caracteristicile clinice pentru forma severă includ microcefalie, întârziere în dezvoltare, lipsa de coordonare sau epilepsie.(3,4) De asemenea, poate să apară boală vasculară, care poate provoca un accident vascular cerebral sau convulsii.(5)

Deficitul enzimatic este cauzat de mutații ale genei MTHFR și este moștenit ca o trăsătură autozomal recesivă.(6)

Tratamentul în deficitul de MTHFR poate fi făcut cu acid folic, vitamina B6 și vitamina B12. Spre deosebire de forma clasică a bolii, în deficitul de MTHFR nivelul metioninei este scăzut, fiind, de asemenea, încercată și suplimentarea cu metionină.(1)

Un nivel crescut de homocisteină este considerat a fi un factor de risc pentru accident vascular cerebral.(7,8) Nu se știe încă dacă scăderea nivelului homocisteinei ar putea reduce riscul de accident vascular cerebral. Un studiu complex efectuat de Saposnik și colaboratorii a încercat să determine dacă terapia cu vitamine reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic și hemoragic, precum și invaliditatea legată de accidentul vascular cerebral. Concentrația medie de homocisteină a scăzut în grupul la care s-au administrat vitamine și a crescut în grupul placebo. Rata de incidență a accidentului vascular cerebral a fost de 0,88 la 100 de persoane - ani în grupul cu terapie cu vitamine și 1,15 la 100 de persoane - ani în grupul placebo.(9) Ei au ajuns la concluzia că scăderea nivelului de homocisteină prin administrarea de acid folic, vitamina B6 și vitamina B12 a redus riscul de accident vascular cerebral global, dar nu a redus severitatea accidentului vascular cerebral și dizabilitatea după accident vascular cerebral.

Reabilitarea după accident vascular cerebral trebuie să înceapă cât mai curând posibil. Pe parcursul recuperării sunt utilizate multiple modalități terapeutice. Există două obiective principale: combaterea sindromului de imobilizare și promovarea recuperării motorii.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui bărbat de 42 de ani, internat pentru tratament și reabilitare funcțională în Spitalul Clinic de Recuperare Medicală Băile Felix, România, după accident vascular cerebral ischemic. Pacientul cu anamneza nesemnificativă, istoric familial negativ, fără un diagnostic cunoscut de homocistinurie a dezvoltat un accident vascular cerebral ischemic acut.

Pacientul, fără antecedente patologice cunoscute, a prezentat amețelă, tulburări de echilibru cu imposibilitatea menținerii ortostatismului, greață, vărsături, cefalee occipitală, diplopie, simptomatologie cu debut brusc, care a persistat până în momentul internării, cu agravare moderată. RMN cerebral a evidențiat leziune vasculară ischemică cerebrală de emisfer cerebelos de partea stângă, cu edem și fenomene de angajare prin foramen magnum și supratentorial, amputare de ventricul IV. A fost internat în Clinica de Neurologie pentru continuarea investigațiilor și conduită terapeutică.

RMN cerebral efectuat după 2 zile relevă AVC ischemic extins, localizat în ½ inferioară a emisferului cerebelos stâng, inclusiv tonsila cerebeloasă stângă, cu dimensiuni de 62/58/54 mm, cu efect compresiv asupra ventriculului 4 și a structurilor bulbo-pontine adiacente. Hidrocefalie triventriculară activă, supraiacentă cu exudație paraventriculară prezentă. Ștergerea cisternelor peripontine. Angiografia prin RMN nu a relevat nimic patologic.

Pe parcursul internării a urmat tratament neurotrop, antiagregant plachetar, statine, antivertiginos cu evoluție favorabilă.

După 6 zile de tratament intensiv medicamentos specific, la repetarea investigației RMN cerebral s-a constatat reducerea importantă a edemului citotoxic de la nivelul zonei ischemiate cerebeloase stângi, dispariția efectului compresiv asupra ventriculului 4.

Ecografia cardiacă și a arterelor precerebrale a relevat date normale.

Dintre analizele de laborator, cea mai semnificativă a fost hiperhomocisteinemia moderată, homocisteina având valoarea de 13,46 micromol/l.

Interpretare:

<10 micromol/l ideal

10-12 micromol/l acceptabil pentru subiecții sănătoși

>12-30 micromol/l hiperhomocisteinemie moderată

>30-100 micromol/l hiperhomocisteinemie

intermediară

>100 micromol/l hiperhomocisteinemie severă

Analiza moleculară a relevat prezența unei mutații MTHFR C677T în heterozigotie.

Investigațiile moleculare au mai relevat:

- Absență mutația factor V;
- Absență mutația MTHFR A1298C.

Concluzie : risc genetic de tromboză.

Evoluția a fost favorabilă și pacientul a fost externat cu următoarele recomandări:

- dispensarizare neurologică;
- tratament medicamentos;
- reabilitare medicală.

Medicația a fost prima terapie aplicată, iar la aproximativ o lună după accidentul vascular, a fost internat în clinica noastră pentru recuperare funcțională, având probleme de coordonare. Tratamentul de reabilitare a fost complex și a implicat coordonarea mai multor membri ai echipei, cu următoarele obiective principale: coordonare și echilibru în activitățile fizice, prin exerciții de stimulare specifice pentru terapia ocupațională și kinetoterapie.

Mijloacele la care am apelat au fost kinetoterapia și terapia ocupațională. La baza stabilirii unui exercițiu au stat principiile coordonării.

Pentru coordonare se lucrează astfel :

- Exercițiile se performează de câteva ori pe zi fără întrerupere până la obținerea coordonării;
- Orice contracție inutilă trebuie evitată - să nu apară iradierea excitației care poate să compromită coordonarea;
- Întărirea percepției senzoriale corecte prin explicații verbale, înregistrări cinematice, desene;
- Concentrarea pacientului - orice semn de oboseală întrerupe antrenamentul;
- Nu se execută cu forță mare - cu cât rezistența opusă este mai mică, iradierea excitației la nivelul SNC va fi mai mică și crește coordonarea, uneori se lucrează cu mai puțin de 10% din forța maximă.
- În orice program de coordonare orice exercițiu se va performa tot mai repede, viteza fiind dovada preciziei.

Terapia ocupațională a vizat îmbunătățirea activităților zilnice (activities of daily living).

1. Activități de autoîngrijire:

- Bărbieritul în oglindă - ceea ce presupune vizualizarea mișcării în oglindă concomitent cu mișcarea mâinii;
- Spălătul din poziție ortostatică în fața unei oglinzi;
- Pregătirea mesei din poziție ortostatică.

2. Activități gospodărești:

ASPECTE CLINICE

- Aranjatul cărților în bibliotecă pe raftul de sus;
- Aranjatul hainelor în dulap.

3. Activități lucrative:

- Să repare un obiect aflat la o anumite înălțime pe perete;
- Zugrăvitul unei camere de pe o scară.

Metodele folosite pentru realizarea obiectivelor stabilite sunt următoarele:

1. Exerciții de stimulare a echilibrului și coordonării în cadrul laboratorului de Terapie Ocupațională:

- Exerciții cu mingea Bobath de diferite dimensiuni unde pacientul trebuie să își mențină echilibrul stând pe aceasta;
 - Diferite exerciții executate pe suprafețe instabile: mersul pe o saltea în timp ce ține în mâini alte două obiecte și în același timp să numere în ordine descrescătoare din 3 în 3 de la 57 la 4. Aici am dorit să dau mai multe sarcini în același timp să execute pentru obținerea unei performanțe mai bune;
 - Exerciții pe balansoar în fața oglinzii în timp ce lovește 2 mingi;
 - Exerciții în "Balance trainer" cu Biofeedback aflat în dotarea cabinetului de Terapie Ocupațională;
 - o Ex. peste obstacole de diferite dimensiuni cu schimbarea bruscă a direcției;
 - o Ex. cu ochii închiși pentru stimularea propriocepției, pacientul aflându-se pe o suprafață instabilă;
2. Urcatul și în special coborârea rapidă a treptelor;
 3. Mersul pe gheață;
 4. Mers pe teren accidentat.

Recomandări la externare:

- 🚰 Drumeții montane;
 - 🚰 Schiatul;
 - 🚰 Patinajul;
 - 🚰 Mersul pe nisip, prin valuri cu viteze diferite de deplasare cu schimbarea bruscă a direcției;
 - 🚰 Mersul pe bicicletă.
- Sporturi recomandate:*
- 🚰 Tenisul – coordonare mână - ochi – picior ;
 - 🚰 Handbal;
 - 🚰 Baschet sau orice alt sport plăcut pentru pacient care ar stimula coordonarea și echilibrul atât de necesare în mers și ortostatism.

Pacientul a prezentat o îmbunătățire funcțională semnificativă, după trei săptămâni de tratament intensiv.

DISCUȚII

Accidentul vascular cerebral este o cauză importantă de deces și invaliditate. Se estimează că aproximativ 80% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt ischemice. Mai multe boli cu transmitere monogenică sunt cauze importante de accident vascular cerebral, mai ales la persoanele tinere, în unele dintre acestea accidentul vascular cerebral poate fi manifestarea predominantă, iar în altele este parte a unui spectru mai larg de manifestări.(10) Concentrația crescută de homocisteină este un factor de risc pentru accidentul vascular cerebral, boală vasculară periferică, infarct miocardic și tromboembolism venos.(11,12,13) Se pare că hiperhomocistinemiea afectează nu numai sistemul de coagulare al sângelui, ci și structura peretelui vascular (14, 15). Gena MTHFR codifică un co-substrat pentru reacția de remetilare a homocisteinei la metionină, dar este, de asemenea, implicată și în transsulfurarea la cistationină.

Mutațiile genelor care codifică factorul V Leiden, factorul II- G20210A și polimorfismul genei metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) sunt cei mai

importanți factori ereditari de risc pentru accidentele tromboembolice.(16,17)

Determinarea nivelului homocisteinei este utilă în special la pacienții cu accident vascular cerebral la vârste tinere, fără antecedente personale pentru boli vasculare sau tromboza sau cu istoric familial pozitiv pentru ateroscleroza prematură.(18)

Reabilitarea după accident vascular cerebral trebuie să fie inițiată cât mai timpuriu pentru a fi eficientă. Astfel, intervențiile medicale cresc șansele de recuperare și minimizează dizabilitatea funcțională.(19)

Pacientul nostru a avut probleme de coordonare. Coordonarea înseamnă combinarea activității unui număr de mușchi într-o schemă de mișcare continuă, lină, executată în condiții normale și presupune control. Este automată, neperceptută conștient, deși poate fi făcută și conștient.

Coordonarea nu se poate recupera decât după ce s-a obținut stabilitatea, forța și mobilitatea. Coordonarea presupune foarte multe repetări. Necesită antrenament care să ducă la creșterea preciziei cu economie maximă de efort muscular. Numai astfel se inhibă orice iradiere inutilă a excitației și orice mișcare parazită.

CONCLUZII

1. Detectarea mutației este utilă pentru stabilirea etiologiei, a riscului de tromboză și pentru acordarea de consiliere genetică.
2. Răspunsul prompt la programul de reabilitare în acest caz este un alt argument pentru tratament individualizat, precoce, care continuă la domiciliu pe o perioadă lungă de timp.

REFERINȚE

1. http://www.rarediseases.org/docs/Homocystinuria_11_29b.pdf.
2. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration, in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, Inc, New York; 2001. p. 2007-2056.
3. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency, *Mol. Genet. Metab* 2010;99:1-3.
4. Prasad AN, Rupar CA, Prasad C. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy, *Brain Dev* 2011;33:758-769.
5. Ben-Shachar S, Zvi T, Rolfs A, Klobus AB, Yaron Y, Bar-Shira A et al. A founder mutation causing a severe methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency in Bukharian Jews. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;107(3):608-610.
6. Goyette P, Sumner JS, Milos R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature. Genet* 1994;7(2):195-200.
7. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS. Association between high homocysteine and ischemic stroke and due to large and small -artery disease. *Stroke* 2000;31:1069-1075.
8. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2011;32:1116-1119.
9. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40(4):1365-1372.

10. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2007;6:149-161
11. Van Guldener C, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia and vascular disease--a role for DNA hypomethylation? *Lancet* 2003;361:1668.
12. Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005.
13. Sule AA, Chin TJ, Khien LH. Recurrent Unprovoked Venous Thromboembolism in a Young Female Patient with High Levels of Homocysteine. *Int J Angiol.* 2012; 21(2): 95–98.
14. Steed MM., Tyagi SC. Mechanisms of Cardiovascular Remodeling in Hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(7):1927-1943.
15. Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, Berteanu M, Cercasov C. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta Biochimica Polonica* 2010;57(4):467-477.
16. Madonna P, de Stefano V, Coppola A. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-56.
17. Narang APS, Verma I, Kaur S, Narang A, Gupta S, Avasthi G. Homocysteine – risk factor for ischemic stroke ? *Indian J Physiol Pharmacol* 2009;53(1):34-38
18. Terwecoren A, Steen E, Benoit D, Boon P, Hemelsoet D. Ischemic stroke and hyperhomocysteinemia: truth or myth? *Acta Neurol Belg* 2009;109(3):181-188.
19. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD et al. Management of adult stroke rehabilitation care: A clinical practice guideline. *Stroke* 2005;36:e100-e143.