

Trombosis venosa masiva abdominal con insuficiencia hepática aguda y megacolon tóxico como presentación de colitis ulcerosa

J. Molina-Infante, C. Sanz-García, M.V. Catalina-Rodríguez, O. Nogales-Rincón, A. Matilla-Peña, O. Núñez-Martínez y G. Clemente-Ricote

Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan una prevalencia superior de complicaciones tromboembólicas sistémicas que la población general. Este estado de hipercoagulabilidad se debe a una producción excesiva de sustancias procoagulantes relacionada proporcionalmente con la actividad de la enfermedad, aunque ciertas publicaciones recientes han revelado un número creciente de mutaciones genéticas predisponentes a la trombofilia en estos enfermos. Se presenta el caso de una mujer de 32 años, sin antecedentes patológicos de interés, en la que su primer brote de EII se presentó clínicamente como una trombosis venosa masiva abdominal (que afectaba a las venas suprahepáticas, porta, esplénica y mesentérica superior), con una insuficiencia hepática aguda y el desarrollo posterior de un megacolon tóxico, a pesar de la administración de esteroides y ciclosporina, por lo que se realizó a la paciente una colectomía total urgente. La anticoagulación consiguió la resolución completa de la trombosis de las venas suprahepáticas y parcial de la esplénica y mesentérica superior, con transformación cavernomatosa de la porta.

MASSIVE ABDOMINAL VEIN THROMBOSIS WITH ACUTE LIVER FAILURE AND TOXIC MEGACOLON AS ONSET OF ULCERATIVE COLITIS

The prevalence of systemic thromboembolic complications is higher in patients with inflammatory bowel disease than in the general population. This hypercoagulable state is due to an increased production of procoagulant substances proportionally related to the inflammatory activity of the disease, although recent reports have focused on the presence of inherited thrombophilic disorders in this entity. We present the case of a 32-year-old woman with no relevant medical

history who presented with massive abdominal vein thrombosis, including suprahepatic, portal, splenic and superior mesenteric veins, and secondary acute liver failure in her first ulcerative colitis flare and who later developed toxic megacolon requiring emergency total colectomy despite steroids and cyclosporine. Anticoagulant therapy achieved complete resolution of suprahepatic thrombosis and partial resolution in the splenic and superior mesenteric veins, with final cavernous transformation of the portal vein.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede manifestarse clínicamente en forma de complicaciones extraintestinales (en el 25-35% de los casos), y éstas son un poco más frecuentes en la enfermedad de Crohn (EC) con afección colónica, con una incidencia que aumenta cuanto mayor es el tiempo de seguimiento de la enfermedad. Estas manifestaciones extraintestinales acontecen en múltiples localizaciones de la economía, pueden anteceder incluso al diagnóstico de la EII, confundir las manifestaciones clínicas, relacionarse o no con la actividad inflamatoria de la enfermedad y condicionar el tratamiento. El sustrato fisiopatológico de estas manifestaciones es una respuesta inmunológica excesiva, y no está claro si el origen es una sobreexposición antigénica a través de la mucosa intestinal afectada o se trata de una respuesta inflamatoria sistémica excesiva condicionada por un daño local intestinal. En la actualidad no se conocen las razones por las que se expresa en determinados órganos, aunque se han postulado diversas teorías, como la similitud antigénica de estas regiones y el intestino o la existencia de circuitos anatómicos desconocidos. La intensidad del fenómeno inflamatorio, tanto intestinal como extraintestinal, induce la activación de células inmunomoduladoras y del sistema de complemento, lo que produce un aumento en la síntesis de citocinas proinflamatorias, las cuales desencadenan la activación de la cascada de la coagulación y, con ello, una probabilidad mayor de trombosis macrovascular y microvascular, arterial y venosa.

Correspondencia: Dra. C. Sanz-García.
Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Recibido el 14-2-2005; aceptado para su publicación el 26-4-2005.



Fig. 1. Tomografía computarizada toracoabdominal. Trombosis de las venas suprahepáticas, porta, vena mesentérica superior y vena esplénica. Defectos de perfusión en el parénquima hepático.

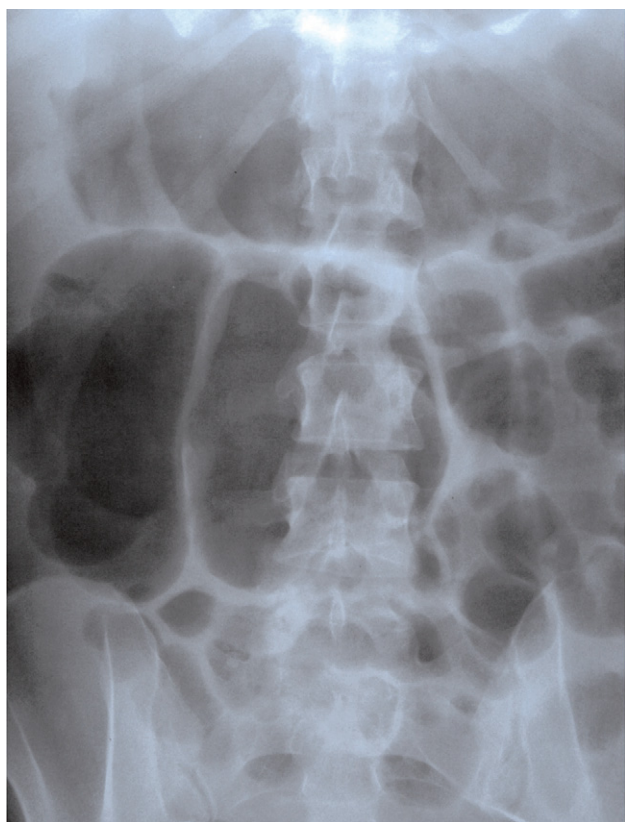


Fig. 2. Radiografía simple de abdomen. Megacolon tóxico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 32 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con una anemia ferropénica en estudio, sin antecedentes quirúrgicos de interés ni tratamiento habitual. Ingresó en su hospital de referencia por presentar dolor abdominal y diarrea sanguinolenta (6-8 deposiciones al día) acompañado de astenia intensa de 15 días de evolución. A la exploración física, destaca una notable palidez mucocutánea, una temperatura de 37,4 °C, una taquicardia de 110 lat/min y un abdomen blando y depresible, no distendido, no doloroso y con semiología de ascitis. En los análisis realizados destaca la presencia de una leucocitosis intensa (23.000/ μ l) sin desviación izquierda y una citólisis manifiesta (GOT 1.048 U/l, GPT 1.237 U/l) con aumento de LDH (2.700 U/l); el resto de

los parámetros eran normales. Se realizó una colonoscopia, en la que se observaba una afección mucosa continua desde recto hasta el polo cecal con ulceraciones superficiales y exudado fibrinopurulento compatible con pancolitis ulcerosa grave, por lo que se inició tratamiento con esteroides a dosis de 1 mg/kg/día. Dicho diagnóstico fue confirmado histológicamente con el estudio de las biopsias tomadas durante la colonoscopia, donde se evidenció una alteración de la arquitectura glandular, con disminución del número de células caliciformes, abscesos crípticos y un infiltrado inflamatorio en la mucosa de predominio linfocitario. En una ecografía abdominal, no se encontraron alteraciones viscerales sino únicamente una ascitis y un derrame pleural moderado. Durante la semana siguiente la paciente experimentó un claro empeoramiento de su proceso intestinal con la aparición de una rectorragia grave, que requirió la trasfusión de 6 unidades de concentrados de hemáties, por lo que se instauró tratamiento con ciclosporina intravenosa a dosis de 4 mg/kg/día; paralelamente, la función hepática continuó deteriorándose, y la paciente desarrolló un cuadro de insuficiencia hepática aguda (actividad de protrombina del 35%, INR 2,5, TTPa 55/31) con una notable hipertransaminasemia (GOT 746 U/l, GPT 1.043 U/l, LDH 3.000 U/l), aunque sin encefalopatía hepática. Dado que el estudio etiológico de hepatitis aguda resultó negativo (virus de la inmunodeficiencia humana, de la hepatitis A, B, C y D, anticuerpos no órgano-específicos, alfa-1-antitripsina y metabolismo del hierro y del cobre), se realizó una biopsia hepática transyugular. En dicha biopsia se observaban extensas áreas de necrosis que afectaban a todo el lobulillo de forma parcheada sin ninguna localización predominante, alternando con zonas de parénquima sano. No se apreciaban datos de congestión vascular. La extensa necrosis, además de la ausencia de infiltrado inflamatorio significativo y de datos histológicos que orientasen a otras causas de daño hepático (como virus y tóxicos), llevaron al diagnóstico histológico de hepatitis isquémica.

Durante el cateterismo de las venas suprahepáticas no se puso de manifiesto la presencia de trombosis ni la disminución del calibre vascular. Sobre la base de los hallazgos histológicos y la evolución clínica, 3 días después de la biopsia transyugular se solicitó una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal (fig. 1), mediante la cual se comprobó una trombosis completa de las 3 venas suprahepáticas, porta y sus ramas, esplénica y mesentérica superior, permaneciendo permeable la vena mesentérica inferior, así como numerosas lesiones hepáticas isquémicas periféricas y una dilatación y un engrosamiento mural difuso del intestino delgado y grueso, con ascitis y derrame pleural y pericárdico moderado. En este momento se trasladó a la paciente a nuestro centro para el tratamiento de la EII y la insuficiencia hepática asociada. Se inició soporte alimentario con nutrición parenteral total y anticoagulación con heparina sódica a pesar de que la paciente continuaba con rectorragias. Se realizó una nueva TC abdominal, observándose alteraciones superponibles a las obtenidas en la exploración previa, con una afección difusa del intestino delgado y grueso, de probable origen isquémico. Realizamos también una colonoscopia de control, en la que se evidenció una afección mucosa difusa desde el recto hasta el ángulo esplénico, con úlceras de gran tamaño y quistes hemáticos, aunque no se pudo completar la exploración por intolerancia de la paciente. El diagnóstico endoscópico sugería la presencia de una colitis isquémica grave sobre una colitis ulcerosa de base, aunque el estudio anatomopatológico de las biopsias confirmó únicamente el diagnóstico de colitis ulcerosa. En él se observaba una pérdida de células caliciformes, con disposición irregular de las criptas, edema de la lámina propia, infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario y abscesos crípticos. Dados los hallazgos y la ausencia de respuesta clínica, que obligaba a transfusiones periódicas frecuentes, se decidió suspender la ciclosporina intravenosa 5 días después de su inicio tras contactar con el servicio de cirugía para valorar un tratamiento quirúrgico de la afección intestinal. Después de 1 mes desde el inicio de la clínica, la paciente desarrolló un cuadro de abdomen agudo con dilatación extrema del colon derecho y transversal, sugestivo de megacolon tóxico (fig. 2), por lo que fue intervenida quirúrgicamente, realizándose una colectomía total con ileostomía de descarga y preservación del muñón rectal. El intestino delgado presentaba un aspecto normal durante la intervención. En el análisis histológico de la pieza quirúrgica se observó una afección difusa de la mucosa, con pérdida del componente glandular, observándose una ulceración de la mucosa y la submucosa, abscesos crípticos y un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y células plasmáticas que alcanza la capa muscular superficial. En resumen, se reveló la presencia de un megacolon instaurado sobre la base de una colitis ulcerosa crónica activa. Se realizó un estudio de la diátesis trombótica en la fase aguda del cuadro, y no se detectó ningún trastorno primario de la coagulación, aunque sí se identificó un déficit relativo tanto de los factores coagulantes como de los anticoagulantes de síntesis hepática, debido al deterioro de la función hepática de la paciente. La evolución posterior de la paciente fue favorable, presentando una ascitis moderada bien controlada con diuréticos (gradiente de albúmina > 1,1 g/l, compatible con hipertensión portal), y un episodio de peritonitis bacteriana espontánea tratado con ceftriaxona. Respecto al

muñón rectal, la paciente recibió tratamiento tópico con supositorios de 5-ASA (500 mg de mesalazina cada 24 h) inmediatamente tras la cirugía, para una posterior reconstrucción del tránsito, aunque fue necesario añadir corticoides a dosis bajas (0,5 mg/kg/día) durante unas semanas por la afección moderada de éste. Tras mantener el tratamiento con heparina sódica en perfusión durante 1 mes, se inició la anticoagulación oral con dicumarínicos. En una eco-Doppler abdominal previa al alta se comprobó la recanalización completa de las 3 venas suprahepáticas y parcial de la porta, esplénica y mesentérica superior, y se constató una transformación cavernomatosa de la porta. Un año después de la resolución del cuadro agudo se realizó un nuevo estudio de la diátesis protrombótica, sin que se identificara ningún trastorno procoagulante primario (anticuerpos antifosfolípido negativos, test de Ham negativo, factor V Leyden negativo, gen de la protrombina y de la metilentetrahidrofolato reductasa normales, homocisteína normal, antitrombina III y proteínas C y S normales). Actualmente la paciente se encuentra asintomática, pendiente de cirugía para reconstrucción del tránsito intestinal.

DISCUSIÓN

Los pacientes con EII presentan una prevalencia superior de complicaciones tromboembólicas que la población general, lo que condiciona un aumento de la morbimortalidad. La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son las localizaciones más frecuentes; los tromboembolismos venosos en otras localizaciones y los arteriales son menos frecuentes^{1,2}. Esto se debe a un estado de hipercoagulabilidad causado por factores no del todo conocidos, aunque se sabe que el aumento de la concentración sistémica de citocinas proinflamatorias³ en el curso de un brote condiciona una síntesis incrementada de factores procoagulantes (fundamentalmente plaquetas, fibrinógeno y factores V, VII y VIII), junto con una disminución de los factores anticoagulantes, especialmente la antitrombina III⁴. Es importante destacar que este ambiente de hipercoagulabilidad se relaciona de manera proporcional a la intensidad del brote de la enfermedad, de tal manera que en los pacientes ingresados por un brote grave de EII confluyen múltiples factores promotores de la trombosis, como la inflamación, el encamamiento, la hipoproteïnemia, las infecciones, los catéteres centrales, etc. Por tal motivo, estos pacientes deben considerarse como un grupo de riesgo en el que podría estar indicada la profilaxis de trombosis venosa con heparina de bajo peso molecular⁴⁻⁶.

Además de estos factores protrombóticos adquiridos, algunas publicaciones recientes han revelado un número creciente de mutaciones genéticas predisponentes a la trombofilia en pacientes con EII respecto a la población general (fundamentalmente la mutación del factor V de Leiden, la mutación G20210A en el gen de la protrombina y la mutación homocigota C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa)^{4,7}. Estas alteraciones hereditarias son más frecuentes en la colitis ulcerosa (CU) que en la EC y no se relacionan con la actividad de la enfermedad^{7,8}. En la misma línea argumental, 2 estudios retrospectivos^{9,10} han demostrado que en pacientes con CU intervenidos quirúrgicamente y con trombosis asociada (miembros inferiores, vena pulmonar o mesentérica superior) la proctocolectomía no protege frente a la recurrencia de la trombosis, por lo que otros mecanismos diferentes de la inflamación deben justificar la aparición de la trombosis. Por tanto, la presencia de complicaciones tromboembólicas asociada con la EII obliga a descartar la

presencia de alteraciones trombofílicas subyacentes relacionadas con la EII o independientes de ella (síndromes de hiperviscosidad, tumores, conectivopatías...). A pesar de su baja frecuencia, no se debe olvidar que los tromboembolismos son la tercera causa más frecuente de mortalidad en la CU, por detrás de las complicaciones de la enfermedad y del adenocarcinoma de colon.

En el caso presentado, durante el estudio inicial no se identificaron alteraciones trombofílicas hereditarias, si bien en la fase aguda el consumo de factores podría haber alterado estos parámetros, y se produjeron episodios locales suficientes para promover la trombosis (EII grave, encamamiento, anasarca por hipoproteïnemia grave). Una vez superado el episodio agudo se repitió el estudio hematológico, y tampoco se encontró ninguna alteración trombofílica primaria. El cuadro de insuficiencia hepática aguda se justificaría por la trombosis concomitante del eje venoso esplenoportal y de las 3 venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari agudo), si bien se debe suponer que la trombosis portal era la principal causante del cuadro hepático, dado que la trombosis de las suprahepáticas fue posterior, como refleja el dato de que pudo realizarse una biopsia hepática transyugular, y se consiguió su recanalización tras el tratamiento anticoagulante. El hecho de que la trombosis portal no fuera apreciada por la primera ecografía, a pesar de comprobarse ya entonces alteraciones en las pruebas de la función hepática, podría explicarse por un falso negativo de la ecografía ante una trombosis portal incipiente que, probablemente, en ese momento aún no afectaba a la porta más proximal. La repermeabilización precoz de las venas del eje venoso abdominal (porta, esplénica y mesentérica superior) puede prevenir la necrosis intestinal y el desarrollo de hipertensión portal. El tratamiento anticoagulante precoz con heparina recanaliza las venas en el 70% de los casos, y esta probabilidad es menor a mayor número de venas afectadas. Se cuenta con una experiencia limitada en los procedimientos radiológicos intervencionistas, y la cirugía debe reservarse exclusivamente al intestino necrótico no viable, ya que la anticoagulación puede recuperar el intestino de aspecto isquémico¹¹⁻¹³. Tras la fase aguda del episodio trombótico, se debe mantener la anticoagulación oral en los pacientes con venas recanalizadas para prevenir la recidiva trombótica, ya que el riesgo estimado es del 15% por año sin tratamiento y se duplica en pacientes con enfermedad protrombótica subyacente¹⁴. Cabe destacar que en esta paciente, a pesar de la recanalización precoz de la mayoría de los vasos afectados, se produjo una transformación cavernomatosa de la porta, lo que en un futuro podrá condicionar las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, fundamentalmente el desarrollo de varices esofágicas.

Otro aspecto de interés respecto a este caso reside en la dificultad para el diagnóstico diferencial inicial entre la pancolitis ulcerosa y la colitis isquémica, dada la extensión de la trombosis venosa y la ausencia de respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor con ciclosporina. La ausencia de una afección de la vena mesentérica inferior hizo pensar que se trataba de un cuadro mixto de

pancolitis ulcerosa grave y colitis isquémica derecha sobreimpuesta, con posterior desarrollo de megacolon tóxico que obligó a realizar una cirugía urgente.

Como conclusión, éste es un caso extremadamente complejo de trombosis venosa masiva abdominal con insuficiencia hepática secundaria como inicio de una pancolitis ulcerosa grave, resuelto con anticoagulación y colectomía total tras fracasar el tratamiento farmacológico. El interés del caso reside en la espectacularidad de las manifestaciones clínicas, las dificultades diagnósticas y terapéuticas y el buen resultado final del tratamiento en una paciente gravada por múltiples enfermedades superpuestas con un mal pronóstico clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schapira M, Henrion J, Ravoet C, Maisin JM, Ghilain JM, De Maeght S, et al. Thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999;62:182-6.
2. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:307-27.
3. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in IBD. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24:633-46.
4. Baños Madrid R, Salama Benarroch H, Martínez Crespo J, Morán Sánchez S, Vázquez Acosta A, Mercader Martínez J. Complicaciones vasculares asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Med Interna.* 2003;20:81-4.
5. Folwaczny C. Coagulation system and inflammatory bowel disease: therapeutic and pathophysiologic implications. *Z Gastroenterol.* 2002;40:991-8.
6. Papa A, Danese S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1403-9.
7. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1247-51.
8. Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araujo FM, Pereira P, Fraga MC, Cunha-Ribeiro, et al. High prevalence of prevalence of combined thrombotic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:1157-63.
9. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:97-101.
10. Fichera A, Cichiello LA, Mendelson DS, Greenstein AJ, Heimann TM. Superior mesenteric vein thrombosis after colectomy for inflammatory bowel disease: a not uncommon cause of postoperative acute abdominal pain. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:643-8.
11. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla DC. Recent portal or mesenteric vein thromboses: increased recognition and frequent recanalisation on anticoagulant therapy. *Hepatology.* 2000;3:466-70.
12. Valla DC. Tratamiento y pronóstico de la trombosis portal no cirrótica. *GH Continuada.* 2003;2:11-3.
13. Fernández-Marcote Menor EM, Opio Maestro VA. Resolución espontánea de una trombosis extensa de las venas mesentérica superior y porta. Caso clínico. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:470-2.
14. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults. Risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001;120:490-7.