

Trombosis venosa portoesplenomesaraica secundaria a mutación del gen de la protrombina

M.D. Frutos Bernal, J.A. Fernández Hernández, M. Carrasco Prats, T. Soria Cogollos, J.A. Luján Mompeán, Q. Hernández Agüera y P. Parrilla Paricio

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

RESUMEN

La trombosis del eje portomesaraico es una causa infrecuente de isquemia o infarto intestinal. Además de múltiples factores adquiridos que contribuyen al desarrollo de este cuadro, recientemente se han implicado factores de riesgo hereditario, especialmente la mutación del factor V de Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina. La mutación G20210A del gen de la protrombina se encuentra hasta en el 40% de los pacientes con trombosis portoesplenomesaraica. El presente caso ilustra la presentación inusual e inespecífica de dicha mutación, en forma de diarreas e imágenes de trombosis de la vena mesentérica superior y porta y cavernomatosis portal. Es muy frecuente el retraso en el diagnóstico ya que los signos clínicos, analíticos y la radiología no apuntan al diagnóstico. El paciente recibió tratamiento anticoagulante y mejoró clínicamente, con una re-permeabilización completa portomesaraica. En la actualidad la técnica diagnóstica de elección es la angiorresonancia magnética o la angiotomografía computarizada, y el tratamiento, la anticoagulación de manera indefinida. Nuestro caso ilustra que una localización inusual o atípica de trombosis venosa puede ser la manifestación de una trombofilia, lo que recalca la importancia del cribado genético en estos casos.

PORTAL-SPLENIC-MESENTERIC VEIN THROMBOSIS SECONDARY TO A MUTATION OF THE PROTHROMBIN GENE

Thrombosis of the portal-mesenteric axis is an infrequent cause of intestinal ischemia or infarction. In addition to the multiple acquired factors that contribute to the development of this entity, hereditary risk factors, especially the factor V

Leiden mutation and the G20210A mutation of the prothrombin gene, have been implicated. The G20210A mutation of the prothrombin gene is found in up to 40% of patients with splenic-portal-mesenteric thrombosis. The present case illustrates the unusual and nonspecific presentation of this mutation in the form of diarrhea and images of thrombosis of the superior mesenteric-portal vein and cavernous transformation of the portal vein. Delayed diagnosis is highly frequent since the clinical signs, laboratory investigations and radiological tests do not suggest the diagnosis. The patient received anticoagulant treatment and showed clinical improvement with complete portal-mesenteric recanalization. Currently the diagnostic technique of choice is magnetic resonance angiography or computerized tomography angiography and treatment consists of indefinite anticoagulation. This case illustrates that an unusual or atypical localization of venous thrombosis may be a manifestation of thrombophilia, emphasizing the importance of genetic screening in these cases.

INTRODUCCIÓN

La trombosis del eje venoso-portomesaraico es una causa infrecuente de isquemia o infarto intestinal. Factores de carácter adquirido, tales como la malignidad, la inmovilización, los traumatismos, el uso de anticonceptivos orales, el síndrome antifosfolípido, la cirrosis hepática, la hemoglobinuria paroxística, las infecciones parasitarias y los trastornos mieloproliferativos crónicos, y causas locales como la esplenectomía, pancreatitis, colangitis, apendicitis y diverticulitis son causas conocidas que contribuyen al desarrollo de este cuadro^{1,2}. Asimismo, los trastornos de la coagulación, como el déficit de antitrombina III y de proteínas C o S, también predisponen a trombosis de la vena porta e incluso de venas suprahepáticas³. Los factores de riesgo hereditario, especialmente la mutación del factor V de Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina, también se han implicado recientemente en el desarrollo de trombosis venosa mesen-

Correspondencia: Dra. M.D. Frutos Bernal.
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia. España.
Correo electrónico: doloresfrutos@yahoo.es

Recibido el 10-1-2005; aceptado para su publicación el 21-2-2005.



Fig. 1. Imagen de TAC con contraste oral, donde se aprecia un engrosamiento de las paredes de recto sigma.

TABLA I. Causas de trombosis venosa

Estasis	Inflamación o necrosis tisular
Obesidad	Traumatismos
Cirugía	Neoplasias malignas
Edad avanzada	Lupus
Parálisis	Policitemia
Inactividad	Macroglobulinemia
Obstrucción extravascular	Deshidratación
Viajes	Agentes infecciosos
Crisis falciforme	Bacterias
Medicamentos	Parásitos
Preparados quimioterápicos	Embarazo
Heparina	Narcóticos
Cirrosis hepática	Hemoglobinuria paroxística
Síndrome antifosfolípido	Esplenectomía
Apendicitis	Pancreatitis
Diverticulitis	Colangitis

térica^{4,5}. La mutación G20210A del gen de la protrombina se asocia con un grado elevado de actividad de la protrombina y en individuos heterocigóticos se ha observado que el riesgo de trombosis venosa es 3 veces mayor⁶.

A continuación se describe el caso de un paciente portador de la mutación G20210A del gen de la protrombina, no conocida previamente, que comenzó con trombosis de la vena mesentérica superior y cavernomatosis portal.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 47 años, apendicetomizado en la infancia y diabético en tratamiento médico, que había presentado en los 2 últimos meses un cuadro progresivo en intensidad de diarreas (hasta 20 deposiciones/día) de carácter líquido, que se acompañaban de moco y ocasionalmente de sangre fresca. Refería que los episodios de diarrea se acompañaban de dolor abdominal de carácter cólico, que aumentaba con la ingesta alimentaria, y sensación de evacuación insuficiente. En la exploración física destacaba una masa dura en la fosa ilíaca izquierda, bien delimitada y discretamente dolorosa a la palpación. La analítica fue normal y la radiología de abdomen no mostró hallazgos de interés.

En la colonoscopia destacó una mucosa granular con pérdida de la trama vascular y con intensísimas lesiones ptequiales submucosas, violáceas, alguna de ellas de gran tamaño. La anatomía patológica informó de colitis aguda intensa inespecífica. La tomografía computarizada (TC) abdominal evidenció un engrosamiento difuso, sobre todo de la pared del colon descendente y transverso, con aumento de la atenuación de la grasa mesentérica, engrosamiento y tortuosidad vasculares; se observaron imágenes de trombosis de la vena mesentérica superior, porta y cavernomatosis portal (fig. 1). Se realizó una arteriografía con fase venosa

de la arteria mesentérica superior e inferior, así como de la arteria esplénica, que confirmó los hallazgos de la TC (fig. 2).

Se procedió entonces al diagnóstico etiológico del cuadro. Una vez descartados los más frecuentes (tabla I), se decidió realizar un estudio de trombofilia y se halló una mutación en el gen de la protrombina; en concreto, el paciente era portador heterocigótico de la mutación 20210 G/A del gen de la protrombina (factor II).

Durante su estancia hospitalaria se inició nutrición parenteral y tratamiento anticoagulante con 250.000 U de heparina intravenosa a 21 ml/h en 500 ml de suero glucosado. El paciente mejoró clínicamente y se le dio de alta a su domicilio. Tras 24 meses del cuadro se encuentra asintomático, con hábito gastrointestinal y estado nutricional normales. No ha presentado ningún otro episodio de dolor abdominal, está en tratamiento domiciliario con Sintrom® y mantiene una razón normalizada internacional de entre 2 y 3. Los estudios de imagen (eco-Doppler) efectuados a los 20 meses del alta demuestran una repermeabilización completa portomesentérica.

DISCUSIÓN

La trombosis del eje venoso-portomesaraico es una causa inusual de isquemia intestinal y está implicada en el 5-15% de los casos de isquemia mesentérica aguda⁷. Es frecuente que muchas trombosis de la vena mesentérica diagnosticadas inicialmente como primarias, o atribuidas al uso de anticonceptivos orales, posteriormente, y gracias al cribado genético, se etiqueten como de origen genético. Hasta la fecha se han identificado varias de estas alteraciones hereditarias trombofílicas, entre ellas los déficit de antitrombina III y de proteínas S y C, la mutación del factor V de Leiden y, más recientemente, la mutación G20120A del gen de la protrombina. La asociación de estas alteraciones hereditarias trombofílicas con la trombosis mesentérica y portal se ha descrito recientemente^{8,9}. La mutación G20120A del gen de la protrombina se encuentra hasta en el 40% de los pacientes con trombosis portoesplenomesentérica (o con síndrome de Budd-Chiari), cifra significativamente mayor que la que se observa en pacientes con trombosis venosa en otras localizaciones anatómicas, lo que no ocurre con otros marcadores de trombofilia como, por ejemplo, la mutación del factor V de Leiden.

Algunos autores, como Chamouard et al¹⁰ y Amitrano et al¹¹, han publicado que hay una mayor incidencia de dicha mutación en pacientes con trombosis venosa portal.



Fig. 2. a) Arteriografía selectiva de arteria mesentérica superior, donde se ve un drenaje venoso precoz a través de varicosidades venosas en el marco cólico derecho (flecha delgada), así como en el meso del intestino delgado (flecha gruesa); b) arteriografía selectiva de arteria mesentérica inferior, donde se ve un tronco venoso varicoso que recorre el marco cólico izquierdo; c) arteriografía selectiva de arteria esplénica, donde se ve un plexo varicoso a nivel de hilio esplénico y hepático (cavernomatosis). En ninguna de las 3 imágenes es posible reconocer la estructura venosa correspondiente al eje venoso esplenoportomesaraico normal.

Otras publicaciones ponen de manifiesto que la combinación de la mutación del factor V de Leiden y del gen de la protrombina está asociada a un mayor riesgo de trombosis venosa que uno de los defectos aislado^{12,13}.

El presente caso ilustra la presentación inusual e inespecífica de la trombosis venosa mesentérica y portal, incluso con la enfermedad avanzada. El síntoma clínico más frecuente es el dolor abdominal. Los signos clínicos, la analítica y los estudios radiográficos no apuntan al diagnóstico, lo que explica que sea muy frecuente el retraso diagnóstico, como ocurrió en nuestro caso. Actualmente se considera que la angiorresonancia magnética ofrece la misma sensibilidad diagnóstica y aporta la misma información que la arteriografía esplácnica para el diagnóstico y estudio de la extensión de las trombosis portales, y además es una técnica no invasiva, por lo que actualmente se considera de elección, por delante de otras pruebas. Cuando el paciente fue tratado en nuestro hospital no disponíamos de angiorresonancia magnética, pero sí de angio-TC. En la actualidad, en los casos con sospecha clínica de trombosis mesentérica la técnica de elección es la angiorresonancia magnética o la angio-TC, y la arteriografía se reserva para casos excepcionales⁹.

El tratamiento depende de la extensión y grado de isquemia. El manejo no quirúrgico incluye fluidoterapia, sonda nasogástrica y anticoagulación con heparina, que debe comenzarse inmediatamente⁹. Para disminuir la recurrencia de la trombosis se recomienda la anticoagulación de manera indefinida manteniendo una razón normalizada internacional de entre 2 y 3¹². En un estudio realizado por Condat et al^{14,15}, aproximadamente en el 80% de los pacientes con trombosis portal aguda sometidos a tratamiento anticoagulante se conseguía la repermeabilización de la trombosis portal. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando se sospecha infarto intestinal. En casos extremos de resecciones masivas de intestino delgado por trombosis difusa del eje portomesaraico podría considerarse el trasplante combinado de hígado e intestino, al solventar tanto el problema del síndrome de intestino corto como el de síntesis hepática de protrombina¹⁶.

Nuestro caso ilustra que una localización inusual o atípica de trombosis venosa puede ser la manifestación inicial de una trombofilia, lo que recalca la importancia del cribado genético en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:736-41.
2. Lorenzo-Zuniga F, Morillas RM, Planas R, Ojanguren I, Brogic M, Álvarez MA, et al. Hipertensión portal presinusoidal secundaria a trombosis portal en paciente con síndrome de Allagille. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:294-6.
3. Shill M, Henderson JM, Tavill AS. The Budd-Chiari syndrome revisited. *Gastroenterologist*. 1994;2:27-37.

4. García-Pagán JC. Influencia de los trastornos de la coagulación en las enfermedades vasculares hepáticas y posibilidades terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27 Supl 1:49-51.
5. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1004-8.
6. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' - untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698-703.
7. Clavien PA, Durig M, Harder F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br J Surg*. 1988;75:252-5.
8. Madonna P, De Stefano V, Coppola A, Cerbone AM, Di Minno G. G20210A prothrombin gene mutation and other thrombophilic polymorphisms in patients with portal or hepatic venous thrombosis. *Gastroenterology*. 2001;120:1059-67.
9. Al-Juburi A, Scott MA, Shah HR, Raufman JP. Heterozygosity for factor V Leiden and G20210A prothrombin genotypes in a patients with mesenteric vein thrombosis. *Dig Dis Sci*. 2002; 47:601-6.
10. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology*. 1999; 116:144-8.
11. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Lannaccone L, D'Andrea G, et al. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:146-9.
12. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*. 1999;341: 801-6.
13. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo G, Del Popolo A, Brancaccio V, Ciampa A, et al. Coexistence of factor V Leiden and factor II G20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1999;82:1583-7.
14. Condat B, Pressione F, Denneinger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000;32:466-70.
15. Condat B, Pressione F, Hillaire S, Denneinger MH, Guilin MC, Poliguin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120:490-7.
16. Florman SS, Fishbein TM, Schiano T, Letizia A, Fennelly E, DeSancho M. Multivisceral transplantation for portal hypertension and diffuse mesenteric thrombosis caused by protein C deficiency. *Transplantation*. 2002;74:406-7.