

Trombosis mesentérica y déficit de proteínas C y S en un paciente con hepatitis C crónica en tratamiento con interferón y ribavirina

Jesús Monterrubio Villar y Alberto Córdoba López

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Don Benito-Villanueva. Don Benito. Badajoz. España.

RESUMEN

Describimos el caso de un varón de 67 años de edad, con una hepatitis C crónica en tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, que presentó, tras 2,5 meses de terapia combinada, un cuadro de trombosis mesentérica aguda que requirió cirugía urgente; tuvo una recidiva días después, que fue la causa de su fallecimiento. En el estudio de trombofilia durante el postoperatorio inmediato se constató un descenso de las proteínas C y S como causa de hipercoagulabilidad. La deficiencia de proteínas C y S, anticoagulantes naturales sintetizados en el hígado, en pacientes sin hepatopatía es una causa conocida de trombosis mesentérica. También se ha descrito su disminución en el contexto de hepatopatías crónicas, entre ellas la hepatitis crónica por el virus C, aunque no se conoce con certeza si este estado de hipercoagulabilidad es un fenómeno primario o secundario. La hepatitis C crónica y el tratamiento con interferón se han asociado con frecuencia a un estado procoagulante por distintos factores y mecanismos.

MESENTERIC VEIN THROMBOSIS AND PROTEIN C AND S DEFICIENCY IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C ON TREATMENT WITH INTERFERON AND RIBAVIRIN

We describe the case of a 67 year old male with chronic hepatitis C on treatment with pegylated interferon and ribavirin who, after two and a half months of combined treatment, presented with a picture of acute mesenteric vein thrombosis that required urgent surgery. It re-occurred several days later and was his cause of death. In the thrombophilia study carried out immediately after surgery a decrease in protein

C and S was considered as a cause of hypercoagulability. Protein C and S deficiency, natural anticoagulants synthesised in the liver, in patients without hepatic disease is a known cause of mesenteric thrombosis. Its decrease has also been described in the context of chronic hepatic diseases, including C virus chronic hepatitis, although it is not known for sure if this hypercoagulability state is a primary or secondary manifestation. Chronic hepatitis C and treatment with interferon has often been associated with a procoagulant state, and on many occasions due to different factors and mechanisms.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa mesentérica es una entidad clínica poco frecuente, que supone un 5-15% de los episodios de isquemia mesentérica¹. Es de diagnóstico difícil por la ausencia de signos clínicos específicos y tiene una mortalidad elevada. Se ha asociado a traumatismo abdominal, esplenectomía, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión portal, toma de anticonceptivos orales y estados de hipercoagulabilidad, como déficit de proteínas C y S²⁻⁵, déficit de antitrombina III, factor V Leiden, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, hiperfibrinogenemia, enfermedades mieloproliferativas, policitemia vera, síndrome nefrótico y neoplasias. Dado que parece demostrada la relación entre los estados de hipercoagulabilidad y la trombosis venosa mesentérica^{6,7}, debe realizarse un cribado de estos trastornos en casos de la trombosis esplácica.

Aunque no hay descripciones en la literatura médica de la asociación entre trombosis venosa mesentérica y hepatitis C crónica, se conoce la relación entre el tratamiento con interferón y la aparición de trombosis venosas retinianas^{8,9} y la elevada frecuencia de coexistencia de múltiples factores protrombóticos en pacientes con hepatitis C crónica y otras hepatopatías crónicas de origen no alcohólico¹⁰⁻¹².

Correspondencia: Dr. J. Monterrubio Villar.
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Don Benito-Villanueva.
Humanistas, 8, 5.º D. 06400 Don Benito. Badajoz. España.
Correo electrónico: suso1@tiscali.es
jesus.monterrubio@ses.juntaex.es

Recibido el 8-11-2006; aceptado para su publicación el 20-11-2006.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 67 años de edad, con los siguientes antecedentes personales: fibrilación auricular crónica, cardiopatía hipertensiva sin disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, intervenido por úlcera sangrante mediante gastrectomía y Billroth I, diagnosticado de hepatitis C crónica genotipo 4, sin alergias conocidas. Se inició tratamiento 2,5 meses antes de su ingreso con interferón alfa pegilado y ribavirina. En un hemograma realizado un mes antes se detectó una pancitopenia progresiva, y 4 días antes de su ingreso se le realizó una endoscopia digestiva alta, en la que se puso de manifiesto una gastritis del muñón con metaplasia intestinal en la boca anastomótica. Ingresó en nuestro hospital por presentar un cuadro de dispepsia, dolor abdominal en el hemiabdomen superior y un malestar generalizado inespecífico de 5 días de evolución. En la exploración física destacaba la palidez cutaneomucosa con facies afilada, aceptable perfusión periférica, leve ingurgitación yugular, presión arterial (PA) de 80/50 mmHg y corazón arritmico a 120 lat/min con soplo sistólico en punta II/VI; la auscultación pulmonar era normal. El abdomen presentaba un peritonismo generalizado, aunque la palpación era más dolorosa en la fosa ilíaca y el vacío izquierdos. El hemograma mostraba los siguientes resultados: hemoglobina 6,78 g/dl, leucocitos $0,77 \times 10^9/l$ (neutrófilos $0,140 \times 10^9/l$), plaquetas $36 \times 10^9/l$. La coagulación mostró TPTA de 44 s, índice de protrombina del 50%, fibrinógeno 185 mg/dl, dímero D 4150 ng/ml (valores normales [VN] < 270). En la bioquímica destacaban los siguientes resultados: urea 57 mg/dl, creatinina 2 mg/dl, sodio 132 mmol/l, proteína C reactiva (PCR) 4,04 mg/dl y lactato arterial 6,1 mmol/l. En la radiografía de tórax se apreciaba una cardiomegalia moderada; tanto en una ecografía como en una tomografía computarizada (TC) abdominal sin contraste intravenoso se observaban las asas intestinales y el colon engrosados sin líquido libre. Dadas la exploración clínica y las pruebas complementarias, se decidió realizar una laparotomía urgente, previa transfusión de concentrados de hemáties, plasma y plaquetas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y estabilización hemodinámica mediante aportes de líquidos y soporte vasactivo. En la intervención quirúrgica se encontró una peritonitis localizada por perforación de asa de yeyuno por trombosis mesentérica, por lo que se reseco un amplio segmento de éste y se realizó una anastomosis laterolateral. La anatomía patológica del segmento yeyunal resecado confirmó el diagnóstico intraoperatorio. El curso postoperatorio fue tórpido, y el paciente precisó una reintervención a las 48 h por hemoperitoneo y sangrado de la anastomosis intestinal, pancitopenia persistente a pesar de factor estimulante de colonias y esteroides, infección respiratoria asociada a la ventilación mecánica por *Stenotrophomonas maltophilia* y cuadro de íleo, diagnosticándose mediante TC de isquemia de colon izquierdo, al detectarse aire intramural. El paciente tuvo una parada cardiorrespiratoria sin que pudiera ser reintervenido de nuevo, y falleció tras 8 días de estancia en la UCI. Un estudio de trombofilia al cuarto día de estancia en nuestra unidad cuando el índice de protrombina era del 81%, el TPTA de 34 s y el fibrinógeno de 475 mg/dl, mostró unas proteínas C y S disminuidas (el 44 y el 50%, respectivamente, sobre valores de 70-140 y 75-130), negatividad para la mutación G20210A del gen de la protrombina y factor V Leiden y actividad del factor V del 152% (VN: 70-130%). Los anticuerpos antinucleares y el anticoagulante lúpico fueron negativos.

DISCUSIÓN

La proteína S es un cofactor de la proteína C, dependiente de la vitamina K. La proteína C actúa mediante la neutralización de los factores V y VIII activados y mediante una acción inhibitoria del activador del plasminógeno. La deficiencia de proteína S puede ser hereditaria o adquirida, generalmente por enfermedad hepática, y tanto su disminución como la de la proteína C pueden ocasionar trombosis venosas, incluidas las de territorio esplácnico, ya sea de las venas mesentéricas o portales con extensión secundaria a la mesentérica superior.

Por otro lado, los pacientes con hepatopatía crónica con fibrosis extensa o cirrosis presentan con frecuencia múltiples factores protrombóticos a la vez. Se han descrito deficiencias de proteínas C y S, antitrombina III, plasminógeno y resistencia a la proteína C activada, factor VIII elevado, hiperhomocistinemia y presencia de anticuerpos anticardiolipina. En los pacientes con hepatitis C crónica

se observaron disminuciones de la proteína C en el 41% de los que presentaban una fibrosis grave, como la alteración de la coagulación más precoz en la enfermedad hepática crónica¹⁰. En otro trabajo realizado en pacientes con hígado graso de etiología no alcohólica se detectó un factor protrombótico hasta en un 41%, y 2 factores en el 6% de los pacientes con fibrosis hepática grave, así como una prevalencia de déficit de proteína S del 6% en pacientes con hígado graso no alcohólico y del 21% en pacientes con hepatitis viral crónica¹¹. Papatheodoridis et al¹² demostraron que la presencia de uno o más factores de riesgo protrombótico se observaba en el 44% de una muestra de 90 pacientes con hepatitis crónica por el virus B y C con estadios avanzados de fibrosis, y encontraron que la deficiencia de antitrombina III, proteína C y plasminógeno se asociaron significativamente con el grado de fibrosis. La disminución de las proteínas C y S se atribuye a un déficit adquirido, ya que su prevalencia en pacientes con hepatopatía crónica avanzada es mucho mayor que la de la población general sana. La observación de la asociación entre uno o varios de estos factores procoagulantes y los estadios avanzados de fibrosis apoya la hipótesis de que la progresión histológica de la hepatitis viral crónica podría relacionarse con la obliteración de vénulas portales y hepáticas, favorecida por un estado de hipercoagulabilidad.

Otro mecanismo que podría desencadenar trombosis venosas es el tratamiento con interferón, a través de aumentos en el riesgo de diabetes e hipertrigliceridemia, o mediante la inducción de una gran variedad de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina, y la deposición de complejos inmunitario y agregados leucocitarios en los vasos con elevación de complemento C5 activado; este último fenómeno se ha descrito en vasos retinianos¹³. También se ha descrito la aparición de colitis isquémica en relación con el tratamiento con interferón alfa¹⁴, sólo o en combinación con interleucina 2¹⁵, por mecanismos no bien aclarados: por vasculitis autoinmunitaria o por efectos de las citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, sobre el endotelio, con generación de radicales libres de oxígeno con el consiguiente daño, adhesión y activación celular en la pared vascular.

Por último, el virus de la hepatitis C, per se, de forma similar a otros virus (herpesvirus, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana), podría actuar como desencadenante de cuadros trombóticos mediante proteínas o fosfolípidos de su envoltura o proteasas.

En nuestro caso, la deficiencia de proteínas C y S, el tratamiento con interferón pegilado previo con desarrollo de pancitopenia progresiva y la posible producción de autoanticuerpos y otros factores menos conocidos, como el propio virus C, podrían haber desencadenado la trombosis venosa mesentérica que recidivó días después de la cirugía con resultado fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar S, Kamath PS. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? Am J Gastroenterol. 2003;98:1299-304.

2. Kobayashi T, Ito A, Okada Y, et al. Protein C deficiency as a cause of simultaneous acute thrombosis of the superior mesenteric vein and inferior vena cava with jejunal infarction. *Surgery*. 2005;137:482-3.
3. Momoi A, Komura Y, Kumon I, et al. Mesenteric venous thrombosis in hereditary protein C deficiency with the mutation at Arg169 (CGG-TGG). *Intern Med*. 2003;42:110-6.
4. Draganov P, Lazarchick J, Portwood G. Mesenteric vein thrombosis secondary to protein S deficiency. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3616-7.
5. Ludwig DJ, Hauptmann E, Rosoff L Jr, Neuzil D. Mesenteric and portal vein thrombosis in a young patient with protein S deficiency treated with urokinase via the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg*. 1999;30:551-4.
6. Dimoulis P, Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Theodoropoulou A, Kouroumalis EA. Acquired and hereditary thrombotic risk factors in patient with acute mesenteric vein Thrombosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:768-9.
7. Frutos Bernal MD, Fernández Hernández JA, Carrasco Prats M, et al. Portal-splenic-mesenteric venous thrombosis secondary to a mutation of the prothrombin gene. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:329-32.
8. Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, Ma PE, Yoshida EM. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4908-10.
9. Nadir A, Amin A, Chalisa N, Van Thiel DH. Retinal vein thrombosis with chronic hepatitis C: a case series and review of the literature. *J Viral Hepatitis*. 2000;7:466-70.
10. Poujol-Robert A, Rosmorduc O, Serfaty L, et al. Genetic and acquired thrombotic factors in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:527-31.
11. Assy N, Bekirov I, Mejritsky Y, et al. Association between thrombotic risk factors and extent of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5834-9.
12. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut*. 2003;52:404-9.
13. Sugano S, Suzuki T, Watanabe M, et al. Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2441-4.
14. Tada H, Saitoh S, Nakagawa Y, et al. Ischemic colitis during interferon-alpha treatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol*. 1996;31:582-4.
15. Sparano JA, Dutcher JP, Kaleya R, et al. Colonic ischemia complicating immunotherapy with interleukin-2 and interferon-alpha. *Cancer*. 1991;68:1538-44.