

Trombosis de senos venosos intracraneales: una complicación infrecuente y grave de la colitis ulcerosa. Primera comunicación de un caso en Uruguay

GERARDO PÉREZ CALCAGNO¹, JUAN CARLOS BAGATTINI²,
THAÏS A. FORSTER^a, MARCELO CHIARELLA¹, HENRY COHEN³

Intracranial sinus venous thrombosis in ulcerative colitis. Report of one case

Intracranial sinus venous thrombosis (ICSVT) is a rare complication of ulcerative colitis that affects from 1.7 to 7.5% of patients. We report a 22 year-old male with ulcerative colitis in treatment with mesalazine and prednisone presenting with headache and speech disturbances. A magnetic resonance imaging of the brain showed a left temporal hemorrhagic infarct with thrombosis of the ipsilateral superficial vein and sigmoid venous sinus. No cause of thrombophilia was detected. Anticoagulation with heparin was started which was changed to oral anticoagulation with warfarin. The patient was discharged ten days after admission.

(Rev Med Chile 2015; 143: 520-524)

Key words: Colitis, ulcerative; Inflammatory bowel disease; Sinus thrombosis, intracranial.

¹Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina, Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

²Especialista en Medicina Interna, Medicina Intensiva. FACP. Departamento de Medicina, Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

³Especialista en Gastroenterología. FACG. AGAF. Profesor de Gastroenterología, Hospital de Clínicas-Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

^aQuímica Farmacéutica, Master in Information Sciences. Jefa del Centro de Documentación e Información Científica. Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

Recibido el 10 de mayo de 2014, aceptado el 31 de diciembre de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Gerardo Pérez
Av. Italia 2420, Montevideo,
Uruguay, CP 11600.
gerper4@gmail.com

La colitis ulcerosa crónica (CUC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), caracterizada por sangrado digestivo bajo, diarrea y dolor abdominal. Su incidencia y prevalencia en los Estados Unidos de Norteamérica es de 10-20 casos cada 100.000 y 150-250 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente. Debuta usualmente entre los 20 y 40 años de edad, con un segundo pico de incidencia a los 60 años¹. La CUC es considerada una enfermedad sistémica con complicaciones extra-intestinales incluyendo manifestaciones neurológicas, entre las que se encuentran la enfermedad cerebrovascular trombótica, vasculitis encefálica, neuropatías inmunomediadas y desmielinización encefálica². Se desconoce la frecuencia exacta de estas, pero oscila entre 0,8 a 1,4% según distintos autores³⁻⁵. La manifestación neurológica puede, en ocasio-

nes, preceder al diagnóstico de la enfermedad intestinal⁶.

Los mecanismos de afectación del sistema nervioso en la CUC son variados y no siempre identificables. Se destaca la hipercoagulabilidad y consecuente tendencia a eventos tromboembólicos, observables en cualquier sector vascular incluyendo la circulación encefálica (venosa y arterial)⁷. La asociación entre EII y trombosis fue descrita inicialmente en 1936 por Barga y Barker⁸. Los pacientes con EII presentan una probabilidad mayor a sufrir eventos tromboembólicos comparado con controles sanos^{7,9,10} y su mortalidad alcanza a 36% anual¹¹.

La trombosis de senos venosos intracraneales (TSVIC) es una complicación inusual y severa de la CUC, cuya frecuencia oscila entre 1,3 y 7,5% de casos anuales^{12,13}. La evolución y pronóstico

son variables, incluyendo severa discapacidad o la muerte, cuando no es diagnosticada o tratada. La clínica inespecífica y su baja frecuencia retardan la sospecha diagnóstica inicial y por tanto la terapéutica, afectando negativamente el pronóstico¹².

Se presenta el caso de un paciente varón, de 22 años, con diagnóstico reciente de CUC, tratado con mesalazina y esteroides, que sin actividad inflamatoria de su colitis, presenta una TSVIC. Existen varias publicaciones describiendo esta asociación. A la fecha, los autores (utilizando los descriptores mencionados) encontraron únicamente una revisión latinoamericana en una revista de gastroenterología chilena¹⁴ describiendo un paciente similar al aquí presentado.

Caso clínico

Paciente varón de 22 años, caucásico, diagnosticado dos meses antes de CUC con biopsia compatible (Figura 1). En tratamiento con mesalazina

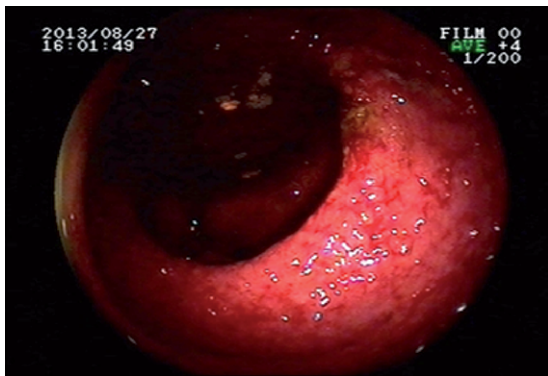


Figura 1. Rectosigmoidoscopia con patrón endoscópico compatible con colitis ulcerosa en empuje moderado (2 meses previos al evento actual).

1.000 mg c/8 h y prednisona en dosis decrecientes (5 mg/día), sin actividad inflamatoria actual. Tres días antes del ingreso refiere cefalea intensa persistente, agregándose vómitos y trastorno del lenguaje. Sin fiebre, fotofobia o alteraciones visuales. No se evidenciaba signología focal ni movimientos anormales.

Al examen, afebril, normotenso, saturación de 98% ambiental, con buena perfusión. Ritmo cardíaco regular de 88 lpm. Sin alteraciones pleuropulmonares. Abdomen indoloro. Neurológicamente estaba vigil pero confuso, con afasia fluente y déficit de comprensión. Sin alteración en la oculomotricidad. Sector espinal y meníngeo sin alteraciones. Valoración general de laboratorio sin elementos a destacar.

Tomografía axial computada (TAC) de encéfalo mostró imagen sugerente de trombosis venosa cortical con infarto parenquimatoso temporo-basal izquierdo. Resonancia magnética (RM) de cráneo con angiorresonancia en tiempo venoso informó infarto hemorrágico temporal izquierdo con trombosis de vena superficial y seno venoso sigmoideo homolateral. (Figura 2). Exámenes de búsqueda de trombofilias fueron normales (proteínas C, S, antitrombina III, resistencia a proteína C activada, homocisteinemia, factor 20210A, FV Leiden, metil tetra hidro folato reductasa, lipoproteína (a), factor VIII, anticuerpos anticardiolipinas, anti beta2 glicoproteína, inhibidor lúpico, inhibidor del activador tisular del plasminógeno). Todos fueron solicitados posteriormente al inicio del tratamiento anticoagulante.

Se inició anticoagulación con enoxaparina (1 mg/Kg subcutánea cada 12 h) con buena evolución. Se mantuvo tratamiento de CUC con mesalazina y prednisona. Se otorgó alta al 10º día,

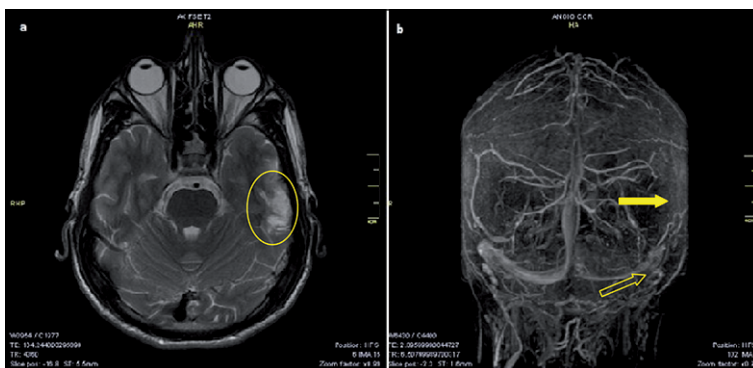


Figura 2. Resonancia magnética (a) de cráneo con imagen de infarto hemorrágico temporal izquierdo (círculo) y trombosis venosa superficial (flecha sólida) y seno sigmoideo izquierdo (flecha hueca) (angio-resonancia [b]).

asintomático, continuando anticoagulación con enoxaparina subcutánea y posteriormente con dicumarínicos por vía oral.

Discusión

Históricamente se consideró la inflamación y trombosis como procesos independientes pero actualmente la evidencia demuestra que ambos están intrínsecamente relacionados¹⁵.

Los pacientes con EII presentan un riesgo 3 a 4 veces mayor de sufrir un evento tromboembólico comparado con controles sanos^{7,16}. Este riesgo es propio y específico de las EII pues los pacientes con artritis reumatoide o enfermedad celíaca incluidos, no mostraron frecuencia elevada de trombosis en las publicaciones⁷. El riesgo es 6 veces mayor cuando cursa cuadro moderado-severo de EII y requiere hospitalización¹⁰. Además, por cada 10 años de evolución de EII, existe una probabilidad de 1 en 25 de sufrir trombosis¹¹. La trombosis venosa profunda o embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más usuales de la CUC. La TSVIC es una complicación devastadora de la enfermedad y su patogénesis se vincula a la hipercoagulabilidad mencionada.

La TSVIC usualmente afecta a adultos jóvenes y corresponde a 1% de todos los accidentes cerebrovasculares. Su frecuencia se desconoce, pero oscila entre 1,3-7,5% de casos anuales¹². Un estudio¹³ de 624 pacientes adultos con TSVIC, registró la CUC como factor de riesgo en 10 casos (1,6%). Ahora bien, es imposible anticipar qué pacientes con CUC desarrollarán una trombosis, pero se reconocen los siguientes factores de riesgo:

a) *Edad*: a diferencia de la población general, el riesgo trombótico es mayor en jóvenes (RR 6,0 vs 2,8 en < 40 y > 60 años, respectivamente)¹⁶. El paciente analizado estaría en la categoría de mayor riesgo.

b) *Extensión de la CUC*: pancolitis implica mayor riesgo que proctitis aislada¹⁷.

c) *Actividad de la CUC*: 80% de las trombosis (incluida la TSVIC), se producen durante empuje de la enfermedad¹⁶, tanto que algunos sugieren que su presencia define indicación de colectomía¹⁵. Veinte a 30% de las trombosis pueden presentarse con CUC inactiva⁵ como en el caso analizado. De todas maneras, la actividad reciente (últimos 2 meses) debe considerarse como factor de riesgo.

La etiología de la hipertrombicidad de la CUC es multifactorial, incluyendo: hiperfibrinogenemia, factor V elevado, factor VIII, homocisteinemia, y disminución de actividad de antitrombina III, aumento de agregabilidad plaquetaria y trombocitosis¹¹. La inflamación juega un rol fundamental en la tendencia trombofílica^{15,18}, y los fármacos utilizados (corticoides y sulfonamidas) contribuyen a esta tendencia. Ninguno de los estudios de trombofilia evidenció alteraciones en el caso presentado; observándose esto en 66% de los pacientes con EII y trombosis¹⁷.

Clínicamente, la TSVIC relacionada a CUC es indistinguible de la forma habitual. La cefalea de intensidad progresiva es el síntoma predominante. Signos focales neurológicos son posibles, así como afasia y convulsiones (19 y 40% de los casos, respectivamente). La latencia promedio entre la instalación de síntomas y diagnóstico es de 7 días¹³. Debe existir un alto índice de sospecha de TSVIC en el paciente con CUC y síntomas neurológicos¹¹, fundamentalmente en el contexto de actividad de EII. La RM de encéfalo con angio-resonancia, es el método adecuado para el diagnóstico y seguimiento en pacientes con TSVIC¹⁹.

El tratamiento se basa en la anticoagulación sistémica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea, iniciándose una vez confirmada la TSVIC, incluso ante infartos hemorrágicos. La HBPM no aumenta significativamente el riesgo de sangrado y son preferidas frente a la heparina no fraccionada^{20,21}. Posteriormente, se continúa con cumarínicos con un objetivo de INR de 2,5, por un mínimo de 6 meses ya que el riesgo trombótico persiste luego del alta hospitalaria. El 50% de las trombosis se producen en los 3 meses posteriores a la internación²².

Existen recomendaciones para profilaxis de los fenómenos tromboembólicos (incluyéndose TSVIC) en pacientes con EII. Por ejemplo, la Asociación Canadiense de Gastroenterología¹⁰ recomienda tromboprofilaxis farmacológica a pacientes que requieren hospitalización (durante la misma) por EII en grado moderado-severo y sin sangrado intenso. La Sociedad Británica de Gastroenterología comparte dicha recomendación²³. No recomiendan formalmente tromboprofilaxis en paciente ambulatorio con EII, a menos que tenga antecedentes de fenómeno tromboembólico o riesgo elevado por otras razones¹⁰.

El paciente analizado sufrió una TSVIC a pesar

de la inactividad de su CUC, un hecho observable en 20-30% de los casos. El debut de la enfermedad, su rango etario y los fármacos utilizados probablemente contribuyeron al desarrollo de esta complicación, difícilmente prevenible dado el carácter ambulatorio. En dicha situación, las guías internacionales, no recomiendan formalmente tromboprofilaxis.

Conclusiones

La TSVIC es una complicación infrecuente pero severa de la CUC. La estrategia más eficaz para su manejo es la prevención de su aparición mediante tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes con CUC, estando formalmente indicada cuando la enfermedad se encuentra activa y el paciente requiere hospitalización. Actualmente se debe pensar en la EII como factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica arterial y venosa y ponderar el riesgo del paciente aun cuando no se encuentre hospitalizado.

Referencias

- Quera R, Palma R. Enfermedades inflamatorias intestinales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19 (4): 331-41.
- Scheid R, Teich N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol* 2007; 4 (5): 483-92.
- Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995; 45: 416-21.
- Figuroa JJ, Loftus EV, Harmsen WS, Dyck PJ, Klein CJ. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: a population based study. *Neurology* 2013; 80: 1693-7.
- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61 (2): 140-5.
- Bermejo P, Burgos A. Complicaciones neurológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)* 2008; 130 (17): 666-75.
- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53 (4): 542-8.
- Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31.
- Umit H, Asil T, Celik Y, Tezel A, Dokmeci G, Tuncbilek N, et al. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (34): 5404-7.
- Nguyen G, Bernstein C, Bitton A, Chan A, Griffiths A, Leontiadis G, et al. Consensus Statements on the Risk, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterol* 2014; 146: 835-48.
- Irving P, Rampton D. Thromboembolic disease in inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol* 2007; 26-36.
- Nudelman R, Rosen D, Rouah E, Verstovsek G. Cerebral Sinus Thrombosis: A Fatal Neurological Complication of Ulcerative Colitis. *Pathology Research International* 2010. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/pri/2010/132754/> [Consultado el 22 de abril de 2014].
- Ferro J, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural Sinus Thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. *Stroke* 2004; 35 (3): 664-70.
- Muñoz S, Quera R, Jensen C, Brahm J, Velasco M, Gil L, et al. Tromboembolismo, otra manifestación extraintestinal de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Gastroenterol Latinoam* 2006; 17 (1): 13-22.
- Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 617-28.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85 (3): 430-4.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (1): 97-101.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 174-86.
- Einähupl K, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guidelines on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13 (6): 553-9.
- De Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low -molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30 (3): 484-8.

21. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low -molecular- weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD001100.
22. Grainge M, West J, Card T. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657-63.
23. Carter MJ, Lobo A, Travis S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2004; 53 (Suppl V): v1-v16.