

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON COLITIS ULCERATIVA

Cerebral Venous Thrombosis in a Pediatric Patient with Diagnosis of Ulcerative Colitis

Ángela M. Atuesta¹
Catalina Wilches²



Palabras clave (DeCS)

Trombosis de los senos intracraneales
Colitis ulcerosa
Enfermedades intestinales

Key words (MeSH)

Sinus thrombosis, intracranial
Colitis, ulcerative
Intestinal diseases

Resumen

La asociación entre la colitis ulcerativa y la trombosis de senos venosos ha sido descrita en varios artículos. En la mitad de los pacientes se han encontrado alteraciones de la coagulación que predisponen a estos eventos tromboticos, mientras el 50 % restante no presenta ninguna alteración. Se ha informado sobre la baja incidencia (aproximadamente 3,3 %) en los pacientes pediátricos. La presentación clínica consiste en cefalea, convulsiones, déficit neurológico y alteración de la conciencia. El diagnóstico de la colitis se realiza principalmente por endoscopia, y el de la trombosis venosa, por resonancia magnética y venografía cerebral. El tratamiento de elección es el uso de heparinas de bajo peso molecular.

Summary

The association between ulcerative colitis and cerebral venous thrombosis has been described in several articles. In half of the patients alterations in coagulation have been found, which predispose these thrombotic events, while 50% do not have any alteration. A low incidence has been reported (3.3% approx.) in pediatric population and the clinical presentation consists of headache, seizures, neurological deficit and loss of consciousness. The diagnosis of colitis is mainly performed by endoscopy and the venous thrombosis by magnetic resonance imaging and cerebral venography. The treatment of choice is the use of heparins of low molecular weight.

Introducción

Se ha descrito la *trombosis de senos venosos* como complicación de la colitis ulcerativa, la cual, en el caso expuesto, no fue contemplada inicialmente por falta de conocimiento de esta asociación. Aún no está claro el mecanismo que la produce, pero se encuentran, en la mitad de los casos, alteraciones de la coagulación y en la otra mitad, no se identifica un factor predisponente, tal como sucedió en el paciente de este caso.

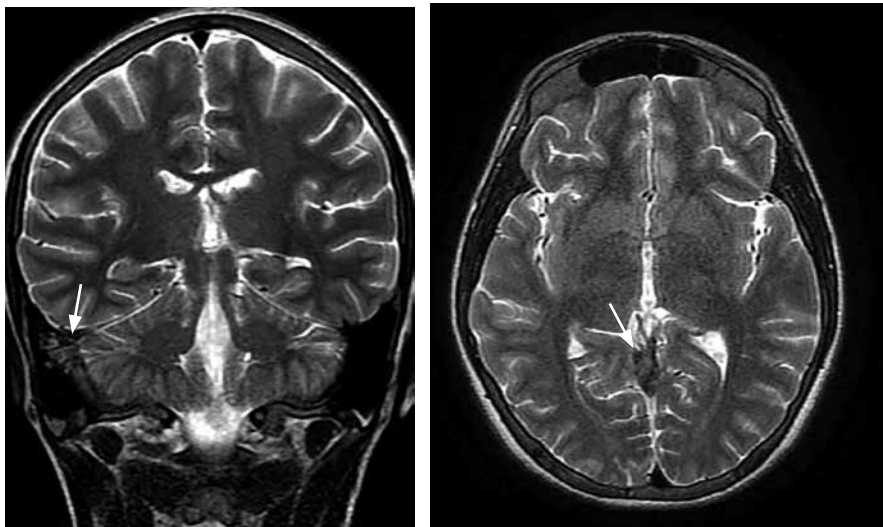
Caso clínico

Hombre de 15 años de edad, con deposiciones líquidas con moco y sangre, en tratamiento con antiparasitarios y probióticos, sin mejoría. Posteriormente se encontraron artralgiás, limitación funcional y edema en rodillas y pies y lesiones purpúricas en la piel. En los exámenes de labo-

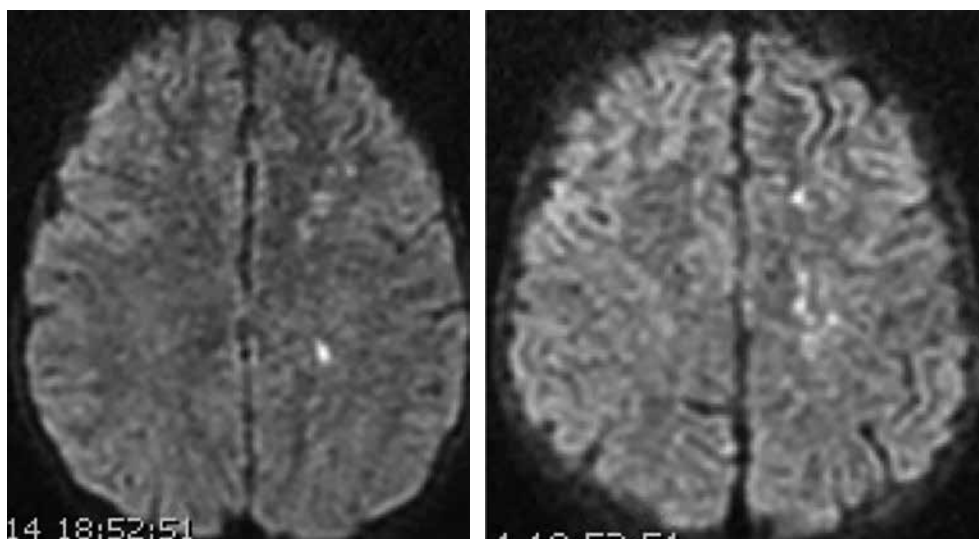
torio se encontró leucocitosis con neutrofilia y anemia; función hepática, PCR, VSG, proteínas, albúmina, tiempos de coagulación sin alteraciones, y toxina para *clostridium difficile* y antígenos febriles negativos. Se realizó colonoscopia con hallazgo de patrón sugestivo de colitis ulcerativa y probable pancolitis con sobreinfección, con índice de severidad (PUCAI) de 40. Se inició tratamiento con esteroides sistémicos, ceftriaxona y metronidazol. El paciente mejoró respecto al cuadro gastrointestinal, pero inició alteración del estado de conciencia, disminución de la fuerza del miembro inferior derecho, movimientos anormales y relajación de esfínteres. Como resultado de la resonancia magnética (RM) cerebral y la venografía por resonancia, se diagnosticaron trombosis de senos venosos e infartos lacunares, por lo cual se inició tratamiento con heparinas no fraccionadas (figuras 1-8). Se le realizó un estudio de entidades procoagulantes con resultados negativos.

¹Residente de IV año de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

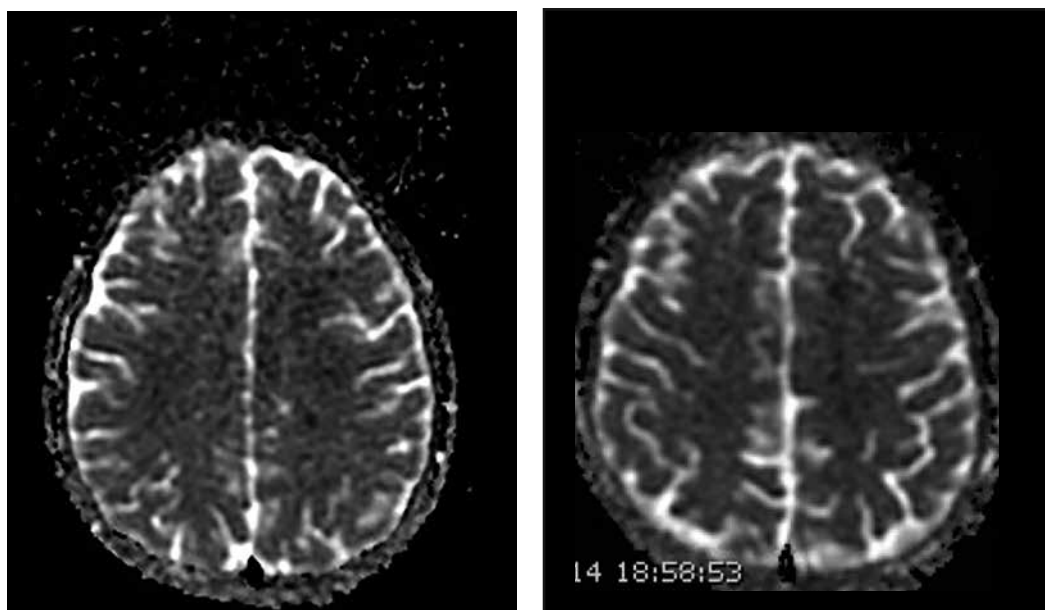
²Médica radióloga. Unidad de Imágenes Diagnósticas. Clínica Reina Sofía. Colsanitas, Organización Sanitas Internacional. Bogotá, Colombia.



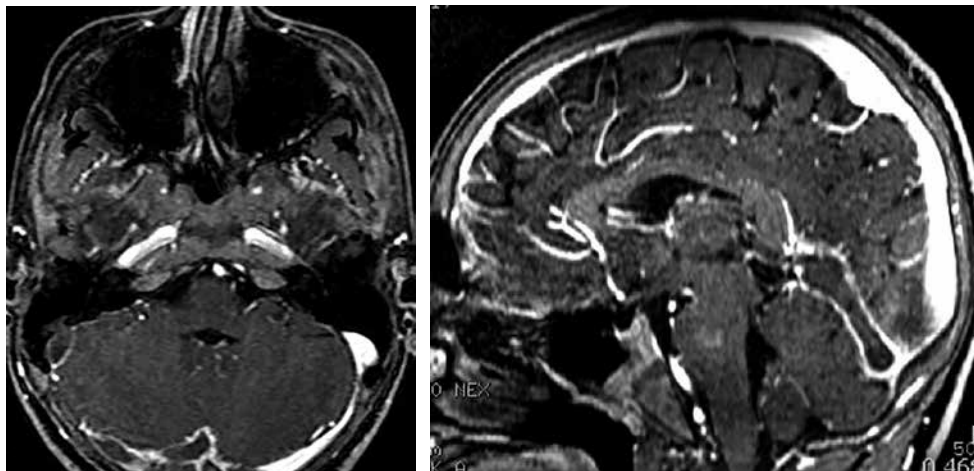
Figuras 1 y 2. RM imágenes T2 coronal y axial. Se observa molde de trombo que compromete los senos sigmoide y transversos derechos y seno recto.



Figuras 3 y 4. RM imágenes de difusión en las que se observan zonas de alta señal debidas a infartos lacunares en la sustancia blanca del centro semioval y sustancia blanca frontal profunda en el lado izquierdo.



Figuras 5 y 6. RM mapa de ADC en el que se evidencia baja señal como representación de las zonas de alta señal en la difusión, lo cual indica restricción y la naturaleza aguda de estos infartos.



Figuras 7 y 8. Venografía por RM: defecto de llenamiento con el medio de contraste en los senos sigmoide y transversos derechos y seno recto.

Discusión

La colitis ulcerativa es una condición crónica que pertenece al espectro de la enfermedad inflamatoria intestinal, la cual se caracteriza por diarrea y sangrado rectal. Es resultado de una activación inapropiada del sistema inmune de la mucosa, y de defectos en la función de barrera del epitelio intestinal (1).

Su diagnóstico se establece mediante endoscopia, como en el caso de este paciente, así como con estudios histológicos y radiológicos. En la tomografía computarizada (TC) se observa engrosamiento mural concéntrico, aspecto “en diana”, en el cual el anillo interior de alta densidad corresponde a las capas musculares de la mucosa y la lámina propia engrosadas, rodeadas por depósitos de grasa submucosa de baja densidad, y una capa externa de alta densidad compuesta por la capa muscular propia engrosada, y cambios inflamatorios en la grasa mesentérica adyacente. En la RM se observa aumento en la intensidad de señal de la mucosa y submucosa en imágenes con información T1 y T2 (2).

Esta condición afecta cualquier grupo étnico, pero su primer pico de presentación ocurre entre los 15 y 30 años y un segundo pico entre los 50 y 70 años. El 40 % de los pacientes debutan o sufren, dentro del curso de la enfermedad, manifestaciones extraintestinales, piel, articulaciones, huesos, pulmón, riñones, hígado, sistema nervioso central y periférico. Los fenómenos de hipercoagulabilidad representan la complicación con el mayor reto diagnóstico y terapéutico, ya que pueden tener desenlaces fatales. Existe un mayor riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, con una incidencia anual que va de 0,5 % a 6,7 % en los estudios. Por lo tanto, el riesgo relativo de enfermedad tromboembólica en comparación con la población general es 3,6 (3).

Por otro lado, la trombosis venosa cerebral aséptica es una complicación infrecuente, pero ha demostrado una fuerte relación con la colitis ulcerativa, desde su primera descripción en la literatura en 1966 por Gaef y colaboradores y Krayenbuhl, posteriormente en 1967, 1973 y 1978, con una incidencia que ha aumentado notoriamente a través del tiempo, con cifras iniciales de 1,2% hasta 7,5% en la actualidad, como diagnóstico clínico, y de 39% en autopsias (4). La trombosis venosa y de los senos venosos cerebrales, es una enfermedad rara que representa menos del 1 % de las causas de *ictus*. La incidencia en la infancia es de 0,3 por cada 100.000 niños por año, desde el nacimiento hasta los 18 años. Sin embargo, no es posible identificar un factor predisponente hasta en un 20 a 35 % de los casos (5).

Este compromiso del sistema nervioso central se caracteriza por cefalea, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración del estado de conciencia y papiledema, y se ha descrito como manifestación inicial de la colitis ulcerativa o en episodios de recaída de la enfermedad (6).

Se han estudiado factores específicos que parecen promover el desarrollo de trombosis venosa en la enfermedad inflamatoria intestinal: alteraciones en la hemostasia primaria, activación de la coagulación e hiperfibrinólisis, los cuales sugieren un estado protrombótico. Además, se han encontrado asociaciones con anomalías anatómicas y genéticas (mutación del gen de la protrombina 6 a 20 %) o funcionales del endotelio; reacciones vasculares a diversos mediadores de la inflamación, citoquinas y endotoxinas, que constituyen elementos que promueven la trombosis; la interacción con endotoxinas, así como con el factor de necrosis tumoral (TNF- α) que podría activar la cascada de coagulación, explicando así que la administración de anti-TNF- α (infiximab) puede disminuir la actividad de los marcadores de coagulación mientras que induce la remisión clínica de la enfermedad. Esta activación de la cascada de coagulación, es por lo tanto más pronunciada en las fases activas de la enfermedad inflamatoria intestinal (7).

Dentro de las teorías fisiopatológicas que explican la aparición de fenómenos tromboembólicos asociados a la colitis ulcerativa, se describen la trombocitosis, los estados de hiperfibrinogenemia, los niveles aumentados de factor V y VIII, los niveles disminuidos de antitrombina III, de proteína S y de proteína C, la hipofibrinólisis, la disfunción endotelial y las anomalías inmunológicas (anticuerpos antifosfolípidos). El mecanismo involucrado en la aparición de las anomalías de la coagulación en pacientes con colitis ulcerativa, aún no está claro y en más del 50 % de los pacientes no se encuentra un factor predisponente (8).

Se estima que el 1,3-6,4 % de los adultos con enfermedad inflamatoria intestinal y el 3,3 % de los niños con esta misma enfermedad, desarrollan complicaciones cerebrovasculares durante el curso de la enfermedad.

Según la literatura, la población en riesgo podría ser clasificada en 2 subgrupos: un primer grupo, en el cual la complicación tromboembólica se produce durante la fase activa de la enfermedad y para quienes los factores adquiridos, obesidad, dislipidemia, diabetes, hipertensión, cirugías recientes, inmovilización prolongada, juegan un papel innegable; y un segundo grupo, en el que se desarrolla la trombosis venosa cerebral durante las fases de remisión de la enfermedad intestinal y donde los factores de riesgo hereditarios (alteraciones genéticas, estados protrom-

bóticos de origen congénito) juegan un papel similar al observado en la población general (9).

El sitio más común de trombosis es el seno sagital superior (50,7 %), seguido del seno transversal (33,8 %), el seno sagital inferior (32,3 %), senos laterales (20 %) y venas corticales (16,9 %). Se ha encontrado trombosis cerebral múltiple en más de un seno venoso o una vena cortical hasta en la mitad de los pacientes (50,5 %) (7). La trombosis de senos venosos muestra signos directos en la TC, como la dilatación de venas cerebrales, el signo “de la cuerda” (alta densidad de una vena cortical trombosada), venas trombosadas y el signo “del delta vacío” (ausencia de realce con el medio de contraste en el seno longitudinal superior) y “del delta” (seno venoso longitudinal superior de alta densidad y aumentado de tamaño), e indirectos, como infartos, hemorragias, edema, realce dural o tentorial, compresión o aumento del tamaño ventricular. Es importante tener en cuenta, en el diagnóstico diferencial de la alta densidad de los senos venosos, la deshidratación, la elevación del hematocrito, la proximidad a hematomas subdurales, y en neonatos, por la baja densidad relativa del parénquima no mielinizado.

Los signos indirectos se visualizan mejor en RM. El diagnóstico de la trombosis se realiza idealmente por RM y venografía por resonancia en las que se evidencia el trombo dentro del seno de alta señal en las imágenes con información T2 y en la venografía, la ausencia de medio de contraste en el seno afectado. Las imágenes con información T1, T2 y eco de gradiente, permiten determinar el tiempo de evolución del trombo: agudo, menor de 5 días, de señal intermedia en secuencias con información T1 y de baja señal en secuencias con información T2; subagudo, entre 5 y 30 días, alta señal en ambas secuencias; crónico, de más de 30 días, se convierte en mediana señal en secuencias con información T1 y de alta señal en secuencias con información T2 (10). Además, es relevante conocer que pueden existir infartos venosos asociados a la trombosis (11). En la TC, en caso de infarto venoso, se evidencian signos de edema dados por la baja densidad parenquimatosa corticosubcortical que no sigue un territorio vascular arterial, o bitalámica cuando hay compromiso de venas cerebrales internas. Cuando se presenta transformación hemorrágica en fase aguda se observa alta señal parenquimatosa. Con el medio de contraste puede verse realce giriforme o periférico en el área de edema focal. En RM se evidencia edema vasogénico como alta señal en secuencias con información T2 y baja señal en secuencias con información T1 y edema citotóxico, que se visualiza como restricción en la difusión. Si existe sangrado intraaxial hiperagudo se observa baja señal en secuencias con información T2 y alta o media señal en secuencias con información T1 y en sangrado subagudo, alta señal en secuencias con información T1 y T2. Con el medio de contraste paramagnético se visualizan, básicamente, los mismos hallazgos que en la tomografía contrastada.

Gracias a los estudios realizados y a la evidencia clínica disponible en la literatura hasta hoy, se ha establecido que el tratamiento ideal se basa en las heparinas de bajo peso molecular (5), las cuales se indican, aun en casos de sangrado intracerebral, para disolver el trombo y disminuir la extensión del compromiso trombotico, el cual afecta, principalmente, al seno sagital superior y a los senos transversos.

El objetivo de esta publicación es dar una señal de alerta, para mantener una alta sospecha diagnóstica de esta enfermedad en los pacientes con colitis ulcerativa quienes presenten signos y síntomas neurológicos, los cuales, además, deben ser buscados rutinariamente por los clínicos durante el desarrollo de esta enfermedad.

Referencias

1. Nylund CM, Goudie A, Garza JM, et al Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:485-91.
2. Lee J, Marban TC, Lee J. et al. *Body TC.* Madrid: Marban; 1998.
3. Béchade D, Desramé J, Sallansonnet-Froment M, et al. Thrombose veineuse cérébrale et rectocolite hémorragique. *Rev Med Interne.* 2006;27:958-61.
4. Diakou M, Kostadima V, Giannopoulos S, et al. Cerebral venous thrombosis in an adolescent with ulcerative colitis. *Brain Dev.* 2011;33:49-51.
5. Nudelman RJ, Rosen DG, Rouah E, et al. Cerebral sinus thrombosis: a fatal neurological complication of ulcerative colitis. *Patholog Res Int.* 2010;2010 (Table 1):132754.
6. Cruz P De, Lust M, Trost N, et al. Cerebral venous thrombosis associated with ulcerative colitis. *Intern Med J.* 2008;865-7.
7. Katsanos H, Katsanos KH, Kosmidou M, et al. Cerebral sinus venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *Qjm.* 2013;106:401-13.
8. Osborne A. *Diagnostic imaging brain.* Salt Lake, UT: Amirsys; 2004.
9. Murata S, Ishikawa N, Oshikawa S, et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe active ulcerative colitis. *Intern Med.* 2004;43:400-3.
10. Dulger A. Flare of ulcerative colitis accompanied with cerebral sinus venous thrombosis and bilateral thalamic infarctus: A case report. *Gastroenterol Res.* 2012;5:67-70.
11. Derdeyn CP, Powers WJ. Isolated cortical venous thrombosis and ulcerative colitis. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:488-90.

Correspondencia

Catalina Wilches
Carrera 21 # 127-03
Bogotá, Colombia
catalinawilches@yahoo.com

Recibido para evaluación: 7 de marzo de 2015

Aceptado para publicación: 7 de septiembre de 2015