

# Trombosis del eje esplenoportal como manifestación extraintestinal de la enfermedad celíaca. A propósito de un caso.

**Autores** Rosmar Del C. Fama M<sup>1</sup> , Saturnino J Fernández B<sup>2</sup> , Carlina C Castellano V<sup>3</sup>, Nairé C Sánchez<sup>3</sup>, César E Louis Pérez<sup>4</sup> , Leyda Aldana<sup>5</sup>, Ramón Castillo<sup>6</sup> , José A Escaray<sup>5</sup>, Gabriel Delgado<sup>7</sup>, Silvana Sarabia<sup>1</sup>, Carmen Teresa Vásquez<sup>6</sup>, María T Urdaneta<sup>8</sup>

**Afiliación**

- 1 Residente de Postgrado de gastroenterología UCV. Hospital universitario de Caracas. Caracas -Venezuela.
- 2 Profesor Universitario. Médico internista, Gastroenterólogo, Hepatología. Jefe cátedra de clínica gastroenterológica UCV y jefe de servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Caracas. Venezuela.
- 3 Gastroenterólogo. Hospital universitario de Caracas. Caracas –Venezuela.
- 4 Profesor Universitario. Gastroenterólogo- Neurogastroenterología.
- 5 Médico internista, Gastroenterólogo. Hospital universitario de Caracas. Caracas –Venezuela
- 6 Médico internista, Gastroenterólogo, Hepatología. Hospital universitario de Caracas. Caracas –Venezuela.
- 7 Gastroenterólogo, Hepatólogo Hospital universitario de Caracas. Caracas –Venezuela.
- 8 Médico Anatomopatólogo. Centro Médico de Caracas. Caracas-Venezuela.

Autora de Correspondencia: Rosmar Fama. Correo: [rosmarfama1@gmail.com](mailto:rosmarfama1@gmail.com) ORCID: [0009-0002-2122-8568](https://orcid.org/0009-0002-2122-8568)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2023; 78(1): 39-44.

© Los Autores. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X.

<https://doi.org/10.61155/2024.78.1.010>



Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Fecha de recepción: 14/01/2024

Fecha de revisión: 28/02/2024

Fecha de aprobación: 7/03/2024

## Resumen

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica, inmunomediada, precipitada por la exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles que portan el haplotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8, con una edad media del diagnóstico de 45 años, la cual puede cursar de forma asintomática, teniendo como única manifestación eventos tromboticos asociados o no a trombofilia primaria, antes de su diagnóstico. Por tal motivo nos pareció interesante la presentación de este caso.

**Palabras claves:** Enfermedad celíaca, trombosis esplenoportal, manifestaciones extraintestinales, trombosis, hipercoagulabilidad.

## THROMBOSIS OF THE SPLENO-PORTAL AXIS AS AN EXTRA-INTESTINAL MANIFESTATION OF CELIAC DISEASE. ABOUT A CASE.

## Summary

Celiac disease (CD) is a chronic, immune-mediated enteropathy precipitated by exposure to gluten in genetically susceptible individuals who carry the HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotype, with a mean age of diagnosis of 45 years, which can course from asymptomatic, with the only manifestation of thrombotic events associated or not with primary thrombophilia, before diagnosis. For this reason, we found the presentation of this case interesting.

**Key words:** Celiac disease, splenoportal thrombosis, extraintestinal manifestations, thrombosis, hypercoagulability.

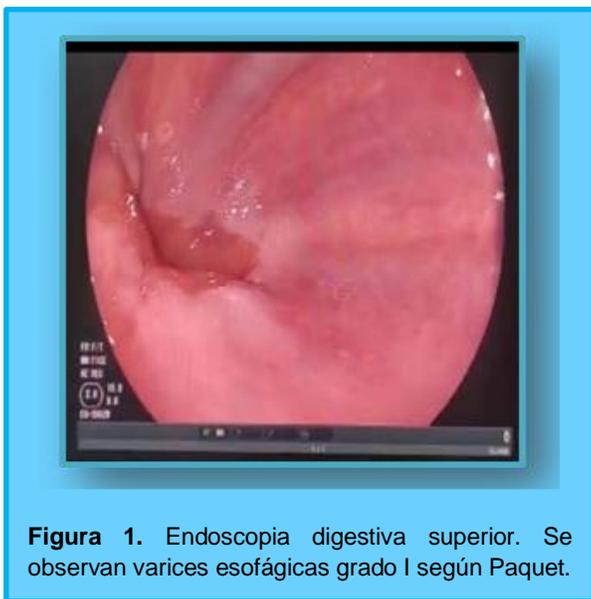
## Introducción

La EC es una enteropatía crónica, inmunomediada, precipitada por la exposición al gluten en individuos genéticamente susceptibles que portan el haplotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Puede presentarse a cualquier edad, siendo la edad media en el momento del diagnóstico de 45 años, sin predilección por el sexo. Suele cursar asintomática durante muchos años, sin

embargo las presentaciones clínicas clásicas (diarrea, esteatorrea y dolor abdominal) tienden a ser más frecuentes en niños, dificultándose el diagnóstico en los adultos ya que la sospecha clínica a menudo se basa en manifestaciones extraintestinales, siendo conocidas y estudiadas las cutáneas, hematológicas, hepáticas, neuropsiquiátricas, endocrinológicas, reproductivas, musculoesqueléticas y los eventos de trombosis venosa asociados a fenómenos de hipercoagulabilidad relacionados con la enfermedad que son exacerbados por diferentes factores que aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa tales como el uso de anticonceptivos orales, embarazo, trombofilias primarias, otras enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas, entre otros <sup>1</sup>.

**Caso Clínico**

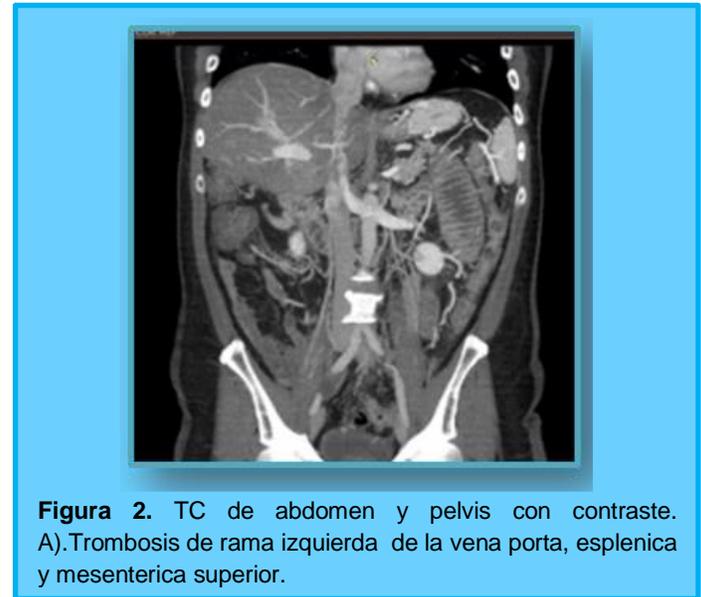
Paciente masculino de 45 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, colecistectomizado, quien refiere inicio de enfermedad actual el 10 de diciembre de 2022 caracterizado por presentar dolor abdominal de aparición súbita, localizado en epigastrio, moderada intensidad EVAD (Escala visual análoga del dolor) 5/10 puntos, carácter punzante, que no irradia y se exagera post-prandial, concomitante saciedad precoz, posterior a 5 días se modifican características del dolor tornándose de carácter opresivo, de fuerte intensidad EVAD 10/10 puntos, sin atenuantes, por lo que acude a centro de salud donde presenta episodio de hematemesis de abundante cantidad con presencia de abundantes coágulos el cual se autolimita, es ingresado y se realiza endoscopia digestiva superior donde se observan várices esofágicas. (Fig.1)



**Figura 1.** Endoscopia digestiva superior. Se observan varices esofágicas grado I según Paquet.

Se realiza tomografía de abdomen y pelvis con contraste observándose trombosis de la vena porta, esplénica y

mesentérica superior (Ver Figura 2), por lo cual se indica anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) 60 mg cada 12 horas y se inicia protocolo de diagnóstico de trombofilia primaria y secundaria determinándose mutación del factor V de Leiden. (Tabla 1)



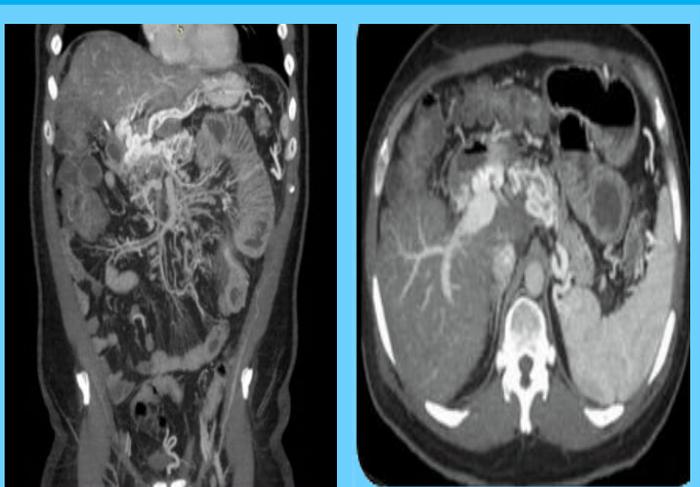
**Figura 2.** TC de abdomen y pelvis con contraste. A).Trombosis de rama izquierda de la vena porta, esplénica y mesenterica superior.

**Tabla 1.** Se evidencia mutación del factor V de Leiden.

Hematología	Resultado
ANTITROMBINA III	(CONCENTRACION): 154.54% ( 74-125) (ACTIVIDAD):126 (80-120)
COMPLEMENTO C3, C4, COMPLEMENTO HEMOLITICO	NORMAL
JACK 2 (V617F)	NEGATIVO
FACTOR V DE LEIDEN MUTACION G1691 A	HETEROMUTADO, POSEE UNA COPIA NORMAL Y UNA MUTADA
PROTEINA C	(CONCENTRACION):144.4 (72-140). PROT. C (ACTIVIDAD):137.2 (70-130)
PROTEINA S	(CONCENTRACION):191.3 (55-123). PROT. S (ACTIVIDAD):145.5 (77-143)
HOMOCISTEINA	4.15
ANA	0.52 (0-0.85)
ANTI-DNA	0.84 (0-98.5)
ANTI-CARDIOLIPINA/ ANTI-B2 GLICOPROTEINA	NEGATIVO
PCR SARS COV-2	NEG

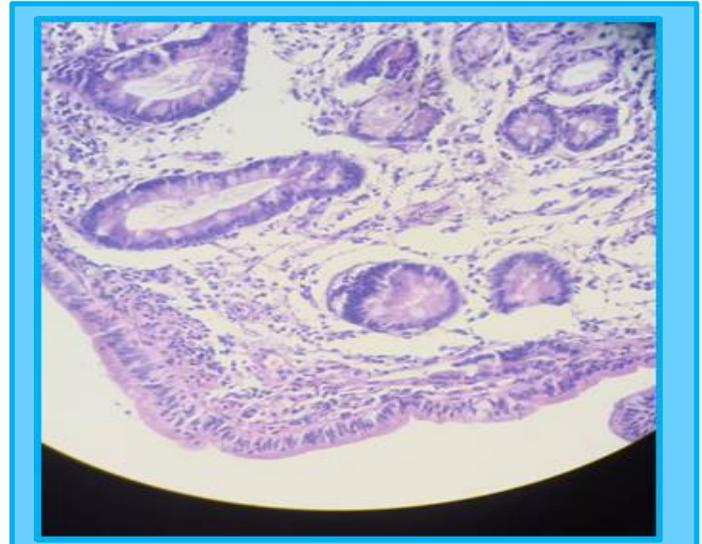
Se asocia al cuadro clínico episodios eméticos de contenido biliar, precedidos de náuseas, post-prandiales tempranas (10 minutos posterior a la ingesta), de contenido biliar y pérdida de peso de 35 kg aproximadamente en 3 meses, en vista de

clínica descrita se realiza nuevo estudio tomográfico de abdomen y pelvis con efecto angiográfico observándose engrosamiento mural yeyunal en su tercio medio con realce mucoso en fase contrastada, asociado a trombosis venosa mesentérica segmentaria, adenopatías de aspecto inflamatorio en mesenterio, transformación cavernomatosa de la vena porta y esplenomegalia (Fig. 3); ante hallazgos descritos en yeyuno, se realiza Entero-tomografía en la que se concluye estenosis de yeyuno, con dilatación proximal.



**Figura 3.** TC de abdomen y pelvis con efecto angiográfico. A. Corte sagital. B. Corte coronal.

alargamiento irregular de las criptas con incremento de la actividad mitótica, sugestivo de EC (Fig. 5). Se realizan pruebas serológicas las cuales se encontraron negativas, realizadas durante dieta libre de gluten. (Tabla 2).



**Figura 5.** Biopsia endoscópica. Mucosa duodenal. Cortesía Dra. María Urdaneta. Anatomopatólogo MSDS 20000.

**Tabla 2.** Marcadores Serológicos para EC.

ANÁLISIS	RESULTADO
ANTI-TRANSGLUTAMINASA TISULA IgA- IgG	NEGATIVO
AC. ANTI-ENDOMISIO	NEGATIVO
AC. ANTI-GLIADINA DEAMINADA IgA-IgG	NEGATIVO

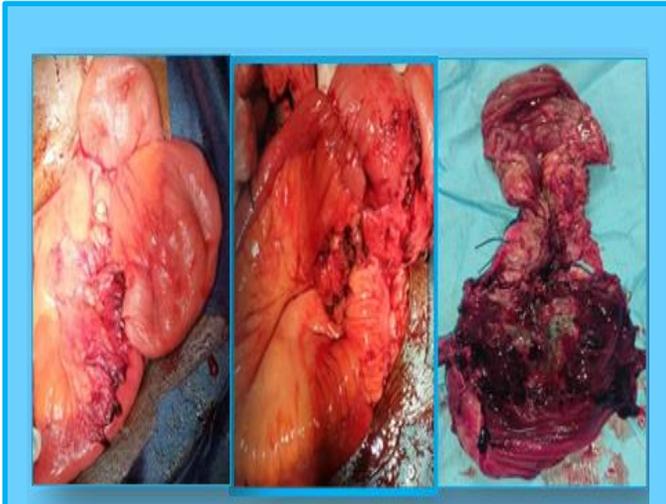
En vista de estenosis de 100% de la luz se solicita evaluación por servicio de cirugía quienes realizan laparotomía exploradora cuyos hallazgos intraoperatorios fueron adherencias, estenosis larga de yeyuno proximal realizándose resección de 30 cm de asas delgada y entero-entero anastomosis termino-terminal (Fig. 6), se envía espécimen para estudio histopatológico el cual se observa enteritis crónica transmural con lesión úlcero-estenósante, segmento proximal a la lesión ulcerada con presencia de disminución de vellosidades intestinales y atrofia de estructuras glandulares; segmento distal a la obstrucción con linfocitos intraepiteliales, alargamiento de las criptas, denso infiltrado linfocitario en el



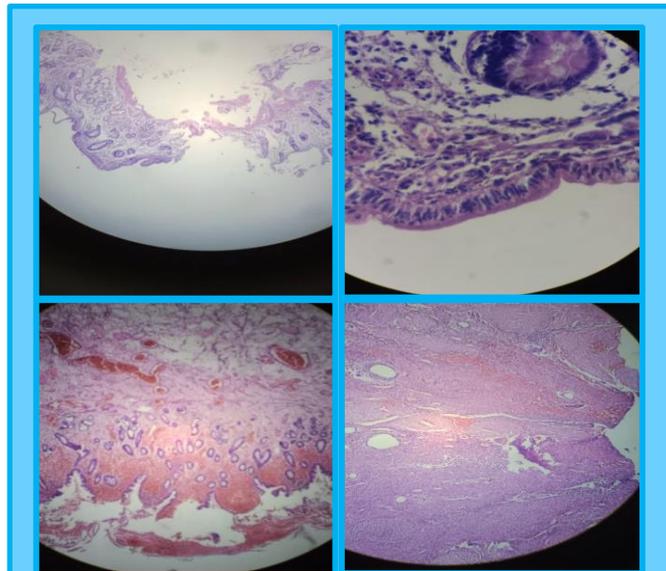
**Figura 4.** Enteroscopia. Estenosis de yeyuno proximal, presencia de úlcera cubierta por fibrina, mucosa adyacente congestiva con vellosidades acortadas, algunas con patrón glandular pleomórfico.

Se realiza Enteroscopia observándose úlcera estenosante de yeyuno, con dilatación proximal (Fig. 4). Se toman biopsias cuyos resultados reportan incremento de linfocitos intraepiteliales, disminución de las vellosidades intestinales,

corion interglandular. Concluye hallazgos histológicos compatibles con EC Marsh II. (Fig. 7)



**Figura 6.** Laparotomía exploradora. Estenosis larga de yeyuno.



**Figura 7.** Microscopía electrónica de segmento de yeyuno proximal. Se evalúa segmento proximal y distal a sitio de estenosis. Imágenes cortesía de Dra. María Urdaneta. Anatomopatólogo. MPPS 20000.

## Discusión:

Actualmente ha venido en aumento la incidencia de la EC, con un porcentaje de 7,5% anual en las últimas décadas<sup>5</sup>, relacionado con la introducción de pruebas serológicas más sensibles y criterios bien explícitos para el diagnóstico que van desde los más básico que es la sospecha clínica de la

enfermedad así como los parámetros serológicos, hallazgos endoscópicos e histológicos descritos en la clasificación de Marsh. La prevalencia estimada en la población general es de alrededor del 1%. La mayoría de estos datos provienen de países occidentales, mientras que la menor prevalencia observada de 0,4 a 0,6% en Asia, África y América del Sur.<sup>6, 7, 8</sup>

Sin embargo en los adultos aún se considera una patología infradiagnosticada<sup>9</sup> ya que a diferencia de los niños, estos habitualmente no presentan manifestaciones típicas o clínica clásica de la enfermedad, como es el caso de las gastrointestinales tales como diarrea, dolor abdominal, distensión, esteatorrea, entre otros signos y síntomas relacionados con síndrome de mal absorción.<sup>10</sup>

Por lo tanto se hace imprescindible para el personal médico tener en consideración el espectro de manifestaciones clínicas extraintestinales de la enfermedad para poder realizar el diagnóstico oportuno. La evidente dificultad para identificar la enfermedad puede explicarse por las presentaciones clínicas heterogéneas y a menudo vagas.<sup>3</sup>

Las manifestaciones extraintestinales más conocidas y ampliamente descritas incluyen cutáneas, mucosas, neurológicas, neuropsiquiátricas, hepáticas, reproductivas, hematológicas, musculoesqueléticas y manifestaciones endocrinológicas.<sup>1, 2, 3</sup>

La hipercoagulabilidad ha surgido recientemente como una manifestación y/o complicación de la EC. Son escasos los estudios que explican y demuestran este fenómeno fisiopatológico, sin embargo existe literatura y revisiones de casos publicados donde se ha identificado eventos tromboembólicos como primera manifestación y/o complicación de la enfermedad.<sup>2</sup> En la revisión de la literatura se encontró un metanálisis donde se evidencia aumento del riesgo del 25% de desarrollar tromboembolismo venoso en pacientes con EC, en comparación con pacientes sanos.<sup>2, 8</sup>

La trombosis en la EC puede ser tanto venosa como arterial y afectar a uno o varios vasos sanguíneos. Pantic et al.<sup>2</sup> En su revisión encontraron que la trombosis venosa es más común, afectando al 80% de los pacientes, siendo el sitio de trombosis más frecuente las venas hepáticas.<sup>2</sup>

Se ha encontrado que las manifestaciones trombóticas de la EC a menudo se encuentran determinadas por aspectos fisiopatológicos propios de ella los cuales no están del todo dilucidados, que genera un estado de pro-coagulabilidad pudiendo estas ser vista como complicaciones de la enfermedad, sin embargo hay ciertas condiciones que en asociación con la EC aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica, entre las que se describen las trombofilias primarias (tales como la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de plasminógeno, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, la hiperfibrinogenemia, la mutación del factor v de Leiden, la anemia de células falciformes, así como algunas alteraciones genéticas infrecuentes, como la mutación G20210A de la protrombina y la mutación JAK2 V617F; 2), trombofilias adquiridas (neoplasias malignas, otras enfermedades inmunomediadas) y estados de

hipercoagulabilidad sistémica, entre las que se encuentran el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, lo que hace necesario investigar su presencia.

Se desconoce a ciencia cierta los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se produce las manifestaciones tromboticas, sin embargo surgen hipótesis de estas entre las que tienen mayor aceptación se describen 2 mecanismos patogénicos el primero relacionado con la mal absorción que conduce a la deficiencia de vitamina K, B6, B12 y folato.<sup>10</sup> Por su parte la vitamina K actúa como coenzima en la carboxilación del ácido glutámico, es un cofactor para la síntesis de proteína C y su cofactor proteína S, por ende se genera deficiencias de las mismas lo que evita la acción anticoagulante de la misma favoreciendo la producción de trombos.

Por otro lado la deficiencia de vitamina B6, B12 y folato son esenciales para el metabolismo de la homocisteína, por lo cual ante alteraciones de su vía metabólica, se condiciona a hiperhomocisteinemia que está relacionada con diferentes estados procoagulantes, como la activación plaquetaria, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y los niveles reducidos de proteína C y antitrombina.<sup>8</sup>

El segundo de los mecanismos patogénicos que explica la formación de trombos es la inflamación crónica. La liberación de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6) aumenta la expresión del factor tisular (Factor III), mientras que la interleucina-1(IL-1) y el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) interfieren con la actividad y la transcripción de la trombomodulina.<sup>2,8</sup>

Los estados de inflamación crónica generan además aumento del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, lo que da como resultado una menor conversión de plasminógeno en plasmina y la consiguiente inhibición de la degradación de la fibrina y disminución de la actividad de la proteína C secundario al estado proinflamatorio.

En la literatura y series de casos revisados se encontró que el sitio de trombosis más frecuente es las venas hepáticas (30.91%), con respecto a trombosis de los vasos del sistema portal se encontró en el 14.54% lo que representa 17 y 8 pacientes respectivamente de un total de 55 pacientes.<sup>2</sup>

En relación al caso presentado cabe mencionar que la trombosis del eje esplenoportal no asociada a cirrosis o neoplasias cumple los criterios de enfermedad rara según la OMS, ya que tiene una prevalencia inferior a 5 por cada 10.000 habitantes.<sup>4</sup> Así como también representa una presentación poco frecuente de la EC, en cuyo caso la trombosis antecedió al diagnóstico.

## Conclusiones

La EC tiene una fuerte asociación con eventos tromboticos debido a factores de hipercoagulabilidad que se explican a través de mecanismos fisiopatológicos derivados de las consecuencias del síndrome de mal absorción intestinal y de la inflamación crónica producida por la enfermedad. Las

manifestaciones tromboticas pueden presentarse como primera manifestación de la enfermedad obedeciendo a las presentaciones atípicas o no clásicas de ella o como complicación de esta posterior al diagnóstico, cuyo riesgo aumenta ante estados protromboticos por trombofilia primaria o adquirida.

## Recomendaciones

- Ante la trombosis del eje esplenoportal no cirrótico ni neoplásico maligno, investigar la presencia de EC.
- Investigar trombofilias primarias y secundarias en pacientes con EC.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

## Fuente de financiamiento

No se recibió financiamiento.

## Referencias

1. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med.* 2022 Jan 4;11(1):258. doi: 10.3390/jcm11010258. PMID: 35011999; PMCID: PMC8746138.
2. Pantic N, Pantic I, Jevtic D, Mogulla V, Oluic S, Durdevic M, Nordin T, Jecmenica M, Milovanovic T, Gavranic T, Dumic I. Celiac Disease and Thrombotic Events: Systematic Review of Published Cases. *Nutrients.* 2022 May 23; 14(10):2162. Doi: 10.3390/nu14102162. PMID: 35631302; PMCID: PMC9144428.
3. Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients.* 2018 Aug 3;10(8):1015. Doi: 10.3390/nu10081015. PMID: 30081502; PMCID: PMC6115849.
4. Susana Seijo-Ríos, Juan Carlos García-Pagán. Portal vein thrombosis. *Elservier.* Vol. 33. Núm. 3.páginas 179-190 (Marzo 2010).doi:10.1016/j.gastrohep.2009.04.002
5. McAllister BP, Williams E., Clarke K. Una revisión completa de la enfermedad celíaca/enteropatías sensibles al gluten. *Clínico. Rev. Alergia Immunol.* 2019; 57: 226–243. Doi: 10.1007/s12016-018-8691-2.
6. King JA, Jeong J., Underwood FE, Quan J., Panaccione N., Windsor JW, Coward S., de Bruyn J., Ronksley PE, Shaheen AA, et al. La incidencia de la enfermedad celíaca aumenta con el tiempo: una revisión sistemática y un metanálisis. *Soy. J. Gastroenterol.* 2020; 115: 507–525. doi: 10.14309/ajg.000000000000523.

7. Singh P., Arora A., Strand TA, Leffler DA, Catassi C., Green PH, Kelly CP, Ahuja V., Makharia GK Prevalencia global de la enfermedad celíaca: revisión sistemática y metanálisis. *Clínico. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 823–836. Doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
8. Coppola A., Davi G., De Stefano V., Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocisteína, coagulación, función plaquetaria y trombosis. *Semin. Tromb. Hemost.* 2000; 26: 243–254. Doi: 10.1055/s-2000-8469.
9. Villarroel, G., Navarro, D., Núñez, C., López, K., Marcano, A., Guerrero, M., & Alonso, L. (2020). Patologías asociadas al gluten: similitudes y diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas. *Revista GEN*, 74(3), 90–96. Recuperado a partir de [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_gen/article/view/19773](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/19773)
10. Pontet, Yéssica y Olano, Carolina. Anemia en la enfermedad celíaca. *Gen [online]*. 2021, vol.75, n.2 [citado 2023-08-28], pp.66-70. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032021000200066&lng=es&nrm=iso](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032021000200066&lng=es&nrm=iso).