

# Trombosis venosas múltiples de instauración rápida

*Quick vein multiple vein thrombosis*

Joan Frances Jofre Vidal<sup>1</sup>, Marco Antonio Martínez Ortega<sup>2</sup>, Tomás Javier Leal Rullán<sup>3</sup>,  
Carles Saus Sarias<sup>2</sup>, Manuel del Rio Vizoso<sup>4</sup> y Elisa Torres Del Pliego<sup>4</sup>

1. Servicio Medicina Interna 2. Servicio Anatomía Patológica  
3. Servicio Medicina Intensiva 4. Unidad de Hospitalización a Domicilio

## Correspondencia

Elisa Torres del Pliego  
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.  
Hospital Universitario Son Espases  
Ctra. de Valldemossa, 79, 07010 - Palma de Mallorca  
E-mail: elisa.torres@ssib.es

Recibido: 9 - VII - 2019  
Aceptado: 18 - IX - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.03.42

## Resumen

Varón de 61 años con trombosis venosa bilateral de rápida instauración y fracaso multiorgánico.

**Palabras clave:** Trombosis venosa, quistes renales, sangría.

## Abstract

61 year old male with rapid establishment of bilateral venous thrombosis and multiorgan failure.

**Keywords:** Venous thrombosis, renal cysts, phlebotomy.

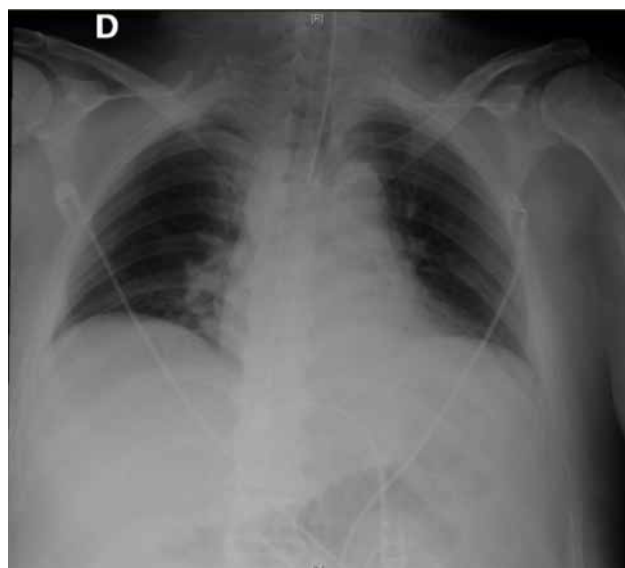
## Presentación del caso

Varón de 61 años, sin alergias conocidas, enolismo moderado. Antecedentes de diabetes, dislipemia, obesidad y SAHS severo con CPAP. Remitido por edema, cianosis y frialdad en extremidad superior derecha. El paciente sufrió pinchazo accidental 5 días antes con aguja estéril y desde entonces notó edema, dolor y cambio de coloración del brazo. Se diagnosticó trombosis venosa profunda humeral derecha. Se realizó angioTC que descartó tromboembolismo pulmonar y no objetivó otras alteraciones. Se inició tratamiento con heparina endovenosa a pesar de lo cual la evolución clínica fue desfavorable con insuficiencia renal aguda, anuria, acidosis metabólica-láctica y shock. Clínicamente hipoperfusión bilateral hasta codo evidenciándose trombosis venosa bilateral de yugulares, subclavias y digital. Mala evolución clínica con necesidad de intubación orotraqueal e ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En la analítica destacaba creatinina 2.26 mg/dl, láctico 5.23 mmol/l, FR <10 U/l/ml, capacidad hemolítica 50 de 50 U/ml, ANAs, anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG, anticuerpo antiB2glicoproteína IgM e IgG y anticoagulante lúpico negativos, LDH 4268 U/L, CK 4469 U/L, PSA 26.57 ng/ml -resto de marcadores tumorales en rango normal-, HDL <5 mg/dl, triglicéridos 680 mg/dl, hematíes  $6.91 \times 10^6$ /ul, hemoglobina 20.9 g/dl, hematocrito

63.4%, plaquetas 136000/ul, dímero D 10093 ng/ml. Serologías VIH, VHB, VHC negativas. Hemocultivos negativos. Se realizó radiografía de tórax (**Imagen 1**), sin grandes alteraciones y ecografía renovesical, en la que destacaban quistes corticales renales izquierdos, el de mayor tamaño en polo inferior de 5.4 cm.

Imagen 1



En el primer día de ingreso en UCI se realizó sangría de 200 ml; se iniciaron drogas vasoactivas, hemodifiltración veno-venosa continua, cobertura con meropenem y linezolid, dosis altas de corticoides, una sesión de plasmaféresis, rituximab e inmunoglobulinas. A pesar de todas las medidas, evoluciona a shock refractario, isquemia de las 4 extremidades, láctico > 20 mmol/l y empeoramiento progresivo decidiéndose finalmente limitación del esfuerzo terapéutico. El paciente fue exitus 4 días después del ingreso.

## Discusión del caso clínico

Definiremos la trombofilia como signo guía.

Entre las trombofilias hereditarias<sup>1</sup> cabe destacar el déficit de ATIII, de proteína C y de proteína S, sustancias que frenan la cascada de coagulación. La mutación del FV de Leiden hace que este se vuelva resistente a la inhibición por la proteína C activada.

Otras trombofilias hereditarias a tener en cuenta serían la mutación G20210A del gen de la protrombina y la mutación en el gen C467 del factor XII.

Por otra parte, varias condiciones predisponen a la trombofilia adquirida. Entre ellas, las principales a discutir serían las siguientes:

La **policitemia vera**<sup>2</sup> es un síndrome mieloproliferativo crónico por proliferación anómala de una célula madre pluripotencial que da lugar a hemopoyesis clonal de hematíes, leucocitos y plaquetas, predominando la hiperplasia eritroide, así como disminución de la eritropoyetina. En el 95% de ellas se detecta mutación en la proteína JAK-2 que permite el crecimiento de las colonias eritroides en ausencia de EPO. La biopsia medular en esta entidad es hipercelular y se caracteriza por una proliferación de las 3 líneas. No son habituales trombos múltiples tan rápidos.

La **hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)**<sup>3</sup> es una enfermedad adquirida y clonal de células progenitoras de la hematopoyesis. La etiología es una mutación somática del gen PIG-A que codifica para una enzima responsable de la síntesis del *grupo glucosilfosfatidil inositol* (GPI), por el cual diversas proteínas se unen a la membrana celular, entre ellas, CD55 y CD59, que normalmente inhiben la acción del complemento sobre la membrana, por lo que se produce tanto destrucción de hematíes, como de leucocitos y plaquetas, liberándose factores procoagulantes al lisarse estas últimas.

En este caso tanto la trombosis múltiple como la plaquetopenia y la insuficiencia renal, que se puede dar por hemoglobinuria persistente y por episodios agudos e intensos que provoquen necrosis tubular aguda, cuadrarían con esta entidad, pero en la HPN las trombosis se localizan normalmente en venas hepáticas, porta, me-

sentérica o cerebrales. Se requeriría para el diagnóstico determinación de haptoglobina, esquistocitos en sangre periférica y hemoglobina en el sedimento de orina. El diagnóstico definitivo sería con citometría de flujo, al detectar ausencia de proteínas CD55 y CD59. Por todo ello, pensamos que es poco probable que nuestro paciente presente esta entidad.

Las **microangiopatías trombóticas (MAT)**<sup>4,5</sup> se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación de órganos de intensidad variable. Existen MAT primarias y MAT secundarias a determinados fármacos, conectivopatías, a gestación, a infección y a neoplasias.

Una de las conectivopatías clásicas que puede desencadenar una microangiopatía trombótica es el síndrome antifosfolípido<sup>6</sup>, trastorno de origen autoinmune en el que se producen de forma anómala anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos. A pesar de que en el caso de nuestro individuo, se reportan unos anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína y anticardiolipina negativos, podría ser que esto sucediera porque se encuentran consumidos con tanta trombosis. Además existe una variante llamada síndrome antifosfolípido seronegativo<sup>7</sup>, en la que probablemente existan otros anticuerpos de especificidad antigénica diferente a la detectada normalmente. En el síndrome antifosfolípido catastrófico<sup>8</sup>, se produce afectación de 3 o más órganos, en un espacio corto de tiempo de una semana o menos. Una neoplasia o una infección por ejemplo, pueden ser a la vez el desencadenante de esta entidad.

En el caso de nuestro paciente, existe evidencia de afectación de varios órganos, que podría deberse a la presencia de microinfartos, tales como el SNC (obnubilación, disminución del nivel de conciencia), afectación cardíaca (elevación de troponina ultrasensible), afectación hepática (citólisis), afectación renal, afectación de pie, etc. Al igual que en la HPN, esperaríamos encontrar anemia hemolítica de origen no inmune. La plaquetopenia quedaría explicada por el consumo de plaquetas en el trombo. El síndrome antifosfolípido no produce poliglobulia per se, pero esta podría estar provocada por un factor desencadenante de ambas entidades.

Por todo lo explicado anteriormente, pensamos que la presencia de una microangiopatía trombótica en el contexto de un factor desencadenante, podría ser una posibilidad diagnóstica factible.

El **cáncer**<sup>9,10</sup> también favorece la activación del sistema de la coagulación debido a la producción por parte de las células tumorales de varios factores procoagulantes.

En el caso de nuestro paciente pensaríamos en dos tipos de cáncer.

Por una parte, disponemos de una ecografía renal en la que hablan de quistes corticales izquierdos, que definen

con características benignas, pero que requerirían la realización de un TAC para definirlos mejor.

Por otra parte, el PSA está elevado. Por edad y prevalencia en la población masculina general, pensamos que el cáncer de próstata sería una posibilidad etiológica importante a tener en cuenta. Para su correcto diagnóstico sería interesante realizar un tacto rectal y disponer de una ecografía rectal que permitiese, en caso de que estuviese indicado, la realización de una biopsia.

Acabar la discusión dando un sólo diagnóstico, en un paciente tan complejo, sería si no atrevido, probablemente poco acertado. Creemos que la fatídica evolución del paciente es fruto de una concatenación de eventos clínicos relacionados entre si, y que no pueden tratarse de forma aislada.

Para empezar no se puede descartar que el paciente tenga una trombofilia hereditaria, además de presentar factores ambientales que predisponen a la trombosis (obesidad, diabetes, SAHS).

Junto a todo esto, muy probablemente tiene cáncer (policitemia vera, próstata o riñón), que actuaría como 'trigger' de una microangiopatía trombótica (SHUa, SAF catastrófico...) que a través de la formación de trombos en la microcirculación de varios órganos, acaba provocando isquemia en estos, con la consecuente disfunción, resultando todo esto en un fallo multiorgánico, y finalmente en éxitus del paciente.

## Examen anatómico y patológico postmortem

En el examen macroscópico se observaron edemas generalizados en tronco, miembros y facial, con un abdomen globuloso. Así mismo presentó lesiones eritematosas, de aspecto isquémico-necrótico, en dedos de pies y manos, con extensión a antebrazos y tobillos, flictenas y despegamiento cutáneo (**Imagen 2**). En cavidad torácica se observó leve derrame pleural bilateral de carácter

Imagen 2



seroso. El pulmón derecho pesó 760 g y el izquierdo 610 g, ambos incrementados, de aspecto congestivo y edematoso, principalmente en los lóbulos inferiores. A los cortes mostraron pequeñas lesiones de aspecto trombótico en vasos de pequeño calibre. Corazón de tamaño y peso incrementado (550 g), con superficie externa sin lesiones y arterias coronarias con placas de aterosclerosis no oclusivas en tractos de salida; no se identificaron macroscópicamente lesiones de aspecto isquémico.

En cuanto a la cavidad abdominal, gran panículo adiposo con importante componente de grasa visceral. Se observaron segmentos de íleon y colon con signos de hemorragia e isquemia de la pared, e hígado de 2060 g con superficie ligeramente rugosa, granular. Los riñones mostraron tamaño y pesos dentro de la normalidad, con múltiples quistes corticales izquierdos, el mayor de 4,5 cm. A la apertura se observó lesión de 1,4 cm bien delimitada de aspecto hemorrágico/necrótico en el riñón derecho. La próstata presentó una lesión indurada de unos 2 cm en lóbulo anterior y el tiroides mostró un nódulo de 1,5 cm en lóbulo izquierdo.

La aorta presentó placas de aterosclerosis en toda su extensión. Cavidad craneal y encéfalo sin alteraciones.

Histológicamente, la mayoría de órganos muestran fenómenos autolíticos y cambios isquémicos secundarios a fenómenos trombóticos predominantemente a nivel venoso, más marcados en las venas de mediano calibre a nivel hepático (**Imagen 3**) y pulmonar, con congestión hemática generalizada y áreas de infarto en páncreas, intestino, pulmones, riñones, hígado y bazo.

El nódulo tiroideo descrito muestra una proliferación neoplásica constituida por células formando estructuras papilares orientadas de forma desordenada con ejes fibrovasculares, focal fibrosis, áreas de hemorragia y células cuboideas de núcleos superpuestos, cromatina clara, micronúcleos, inclusiones intranucleares y hendiduras (**Imagen 4**).

La lesión renal derecha se corresponde con una tumoración hemorrágica bien delimitada finamente encapsulada

Imagen 3

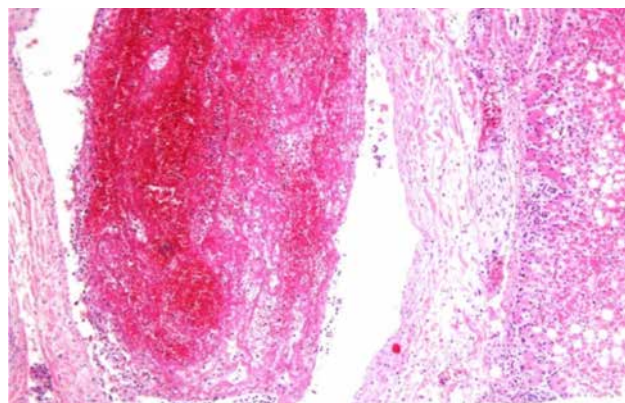


Imagen 4

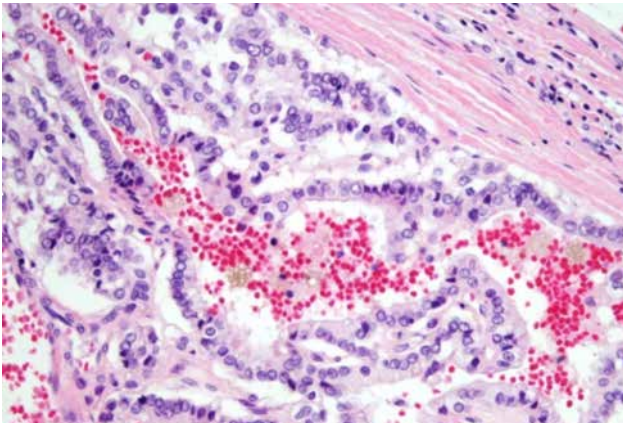
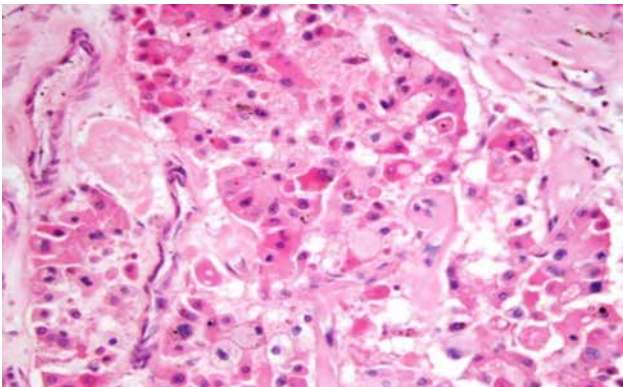


Imagen 5



localizada en la unión corticomedular y constituida por células de aspecto oncocítico que forman grupos bien delimitados, con nucléolos prominentes y núcleos irregulares algo vesiculosos (**Imagen 5**). Presentaron tinción citoplasmática para hierro coloidal, e inmunohistoquímicamente muestran positividad para CD10 (leve) y citoqueratina 7 (intensa).

## Bibliografía

- Colucci G, Tsakiris D. A. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017; 23(8): 893-9.
- Tefferi A. CME Information: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2015; 90(2): 162-3.
- Hillmen P, Lewis S.M., Bessler M., Luzzatto L., Dacie J.V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995; 333:1253-8.
- George J. N., Nester C. M. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014; 371:654-666.
- Arnold D. M., Patriquin C. J., Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017; 189(4): 153-9.
- Ruiz-Iratorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M. A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376(9751): 1498-09.
- Nayfe R., Uthman I., Aoun J., Aldin E. S., Merashli M., Khamashta M. A. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2013; 52(8): 1358-67.
- Cervera R., Bucciarelli S. Plasín M. A., Gómez-Puerta J. A., Plaza J., Pons-Estela G., Shoenfeld Y., Ingelmo M., Espinos G. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *Journal of autoimmunity*. 2009; 32(3-4): 240-5.
- Falanga A., Schieppati F., Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41(7): 756-64.
- Posch F., Riedl J., Reitter E. M., Kaider A., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Hypercoagulability venous thromboembolism, and death in patients with cancer. A Multi-State Model. *Thromb Haemost*. 2016; 115(4): 817-26.
- Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *European Journal of Internal Medicine*. Eur J Intern Med. 2015 Jun; 26(5):297-302.
- McMullin MF. Secondary erythrocytosis. *Hematology*. 2014 Apr; 19(3):183-4

A nivel prostático la lesión de 2 cm descrita se corresponde con una neoplasia de patrón infiltrativo constituida por nódulos de tamaño variable con diferenciación glandular.

La médula ósea se mostró moderadamente hiper celular para la edad del paciente, con representación de las tres series hematopoyéticas con distribución dentro de la normalidad, sin que se observase displasia, agrupaciones anómalas megacariocíticas ni alteraciones significativas en la serie roja.

La biopsia de piel tomada de las áreas isquémicas/necróticas mostró epidermis isquémica, con separación dermoepidérmica y presencia de trombo de fibrina en vaso venoso profundo.

Se realizaron los diagnósticos de estado de hipercoagulabilidad, con múltiples trombos venosos e infartos isquémicos y poliglobulia secundaria asociada, junto con carcinoma renal de tipo cromóforo (pT1a), carcinoma papilar de tiroides (pT1b) y adenocarcinoma de próstata (pT2). Se estableció como causa de muerte shock distributivo secundario a trombosis venosa generalizada.

## Conclusión

El estado de hipercoagulabilidad del paciente probablemente se encuentre relacionado con la eritrocitosis presentada. Se descarta la eritrocitosis primaria (policitemia vera), por la ausencia de alteraciones de la serie roja en médula ósea. En el paciente concurren simultáneamente varias causas de eritrocitosis secundaria, a saber: obesidad, hipoxia crónica por SAHOS y diferentes tumores (carcinoma renal, próstata, tiroides)<sup>11,12</sup>.