

NOTAS CLÍNICAS

Cirrosis hepática criptogenética y mutaciones de factores protrombóticos, ¿una mera asociación?

María Monereo Muñoz¹, Selena Gala Aguilera García¹, Raquel de la Barreda Heusser¹, Emilio González Arnay², Sonia García-Hernández² y Emilio González Reimers¹

¹Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. ²Departamento de Anatomía, Anatomía Patológica e Histología. Universidad de La Laguna. Tenerife

RESUMEN

En la cirrosis hepática es frecuente que se produzca activación de la trombina y microtrombosis en las raicillas de la vena porta intrahepática, en parte debido al déficit de proteína C, y en parte a alteración del equilibrio coagulación-anticoagulación-fibrinólisis. Por eso hay una incidencia aumentada de trombosis portal. La trombina no solo puede generar la formación de un trombo, sino que puede activar a las células estrelladas y estimular la fibrogénesis. Además, la isquemia asociada a la trombosis puede promover la síntesis de factores de crecimiento involucrados en la fibrogénesis. La coincidencia en un mismo paciente de mutaciones protrombóticas, como factor V Leiden o polimorfismos del PAI-1, puede acelerar todo este proceso. Presentamos dos casos de cirrosis criptogenética en los que los únicos factores identificables capaces de causar fibrogénesis acelerada fueron mutaciones del factor V y del PAI-1. Estas observaciones, además de apoyar la hipótesis de que las citadas mutaciones puedan por sí mismas llegar a provocar cirrosis, sugieren que es recomendable determinar si existen polimorfismos del factor V, PAI-1 y protrombina en el estudio de la cirrosis criptogenética.

Palabras clave: Cirrosis. Factor V Leiden. Trombosis portal. Proteína C. Mutaciones protrombóticas. Fibrogénesis.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha resaltado la importancia que tienen en la cirrosis los fenómenos trombóticos en la microcirculación portal. En efecto, en la cirrosis, la trombosis portal macroscópica es frecuente, probablemente debida al entrecimiento de la circulación portal y tal vez a la endotoxemia (1). La isquemia por un lado y el depósito de fibrina por otro pueden favorecer la progresiva fibrogénesis hepática. En este sentido existen estudios que sugieren mejoría o al menos retraso en la evolución de la enfermedad en cirróticos sometidos a anticoagulación profiláctica con heparina (2). La trombina activa al *transforming growth factor* (TGF) beta, y la isquemia, al *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 alfa, que a su vez induce la liberación de

platelet-derived growth factor (PDGF) y de otros factores de crecimiento, todos ellos potentes estimulantes de las células estrelladas hepáticas (3).

Se han descrito mutaciones de los factores de coagulación y/o del sistema fibrinolítico, como, por ejemplo, el factor V Leiden y mutaciones en los genes codificantes de la protrombina y del inhibidor del activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*; PAI-1), entre otras, cuya consecuencia final es generar un estado protrombótico. La presencia de alguna de estas mutaciones en pacientes con cirrosis se asocia a una evolución más rápida de la enfermedad, habiéndose observado este fenómeno tanto en pacientes con factor V Leiden (4) como en portadores de la mutación de la protrombina G20210A (5). Se ha especulado incluso con la hipótesis de que estas alteraciones protrombóticas pudieran ser factores etiológicos de la propia cirrosis (6), hipótesis para cuya confirmación se requieren estudios clínicos de casos y controles y estudios experimentales con modelos genéticos pertinentes.

Presentamos a continuación dos pacientes con cirrosis criptogenética en la que las únicas alteraciones presentes eran mutaciones del factor V en una de ellas y del PAI-1 en la otra, y que constituyen por lo tanto dos observaciones que apoyan la hipótesis anteriormente mencionada.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 64 años, sin antecedentes de consumo de alcohol ni otros antecedentes de interés, diagnosticada ambulatoriamente de cirrosis hepática criptogenética a partir de características ecográficas y clínicas, que ingresa por debilidad y pérdida de peso de unos 4 meses de evolución, edemas en miembros inferiores y ascitis. Además destacaba en la exploración física deterioro del estado nutricional,

Recibido: 02/06/2015
Aceptado: 14/07/2015

Correspondencia: Emilio González Reimers. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. Ctra. de Ofra, s/n. 38320 San Cristóbal de La Laguna. Tenerife
e-mail: egonrey@ull.es

Monereo Muñoz M, Aguilera García SG, De la Barreda Heusser R, González Arnay E, García-Hernández S, González Reimers E. Cirrosis hepática criptogenética y mutaciones de factores protrombóticos, ¿una mera asociación?. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(9):588-591.

DOI: 10.17235/reed.2015.3871/2015

petequias en pared abdominal, circulación colateral, hepatoesplenomegalia y semiología compatible con derrame pleural derecho. En la analítica se observó trombocitopenia ($86 \times 10^9/l$), actividad de protrombina casi normal (84%), hipoalbuminemia (36 g/l) e hiperbilirrubinemia (1,9 mg/dl), con cierto grado de colestasis (fosfatasa alcalina de 279 U/l (normal 35-104 U/l); gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 195 U/l (normal = 7-40 U/l); hemoglobina glicosilada y transaminasas en el rango de la normalidad. La proteína C reactiva (PCR) estaba algo elevada (17,90 mg/l). La serología frente a los virus de hepatitis B (VHB), C (VHC) y E (VHE) fue negativa, al igual que los anticuerpos antinúcleo, anti-músculo liso, anti-mitocondria y anti-LKM-1 (*liver-kidney microsomal fraction*). También fueron normales los valores de ceruloplasmina, ferritina, alfa-1 antitripsina, sideremia y cupremia. El líquido ascítico era un trasudado prácticamente acelular, con proteínas bajas.

La paciente fue tratada con furosemda y espirolactona, mejorando su ascitis. Por molestias epigástricas postprandiales de nueva aparición se realizó tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, que mostró trombosis portal y de venas mesentérica superior y esplénica, sin masas hepáticas. Se realizó biopsia hepática transyugular, que confirmó el diagnóstico de cirrosis. A fin de estudiar el evento trombótico solicitamos anticuerpos antifosfolípido, que fueron negativos, y estudio genotípico de PAI-1, protrombina y factor V, demostrando la paciente ser heterocigota para el factor V Leiden. La alfa fetoproteína fue normal.

Se trató con heparina de bajo peso molecular, pero la paciente evolucionó de forma tórpida, con ascitis parcialmente refractaria, desarrollo de fracaso renal (creatinina hasta de 2 mg/dl) y tendencia a la encefalopatía hepática, falleciendo unos dos meses más tarde.

Caso 2

Mujer de 65 años sin hábitos tóxicos con antecedentes de dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina que ingresa por cuadro de infección urinaria con urinocultivo positivo para *Escherichia coli* multisensible, además de pérdida de peso de unos 15 kg en los últimos 2 meses, que relacionaba con hiporexia. Se detectó al ingreso esplenomegalia y hepatomegalia de 10 cm, dolorosa –hallazgos que se confirmaron en la ecografía–, y en la analítica al ingreso, hemoglobina de 11,9 g/dl, leucocitos $13.100/mm^3$, actividad de protrombina de 72%, ASAT de 43 U/l, bilirrubina 1,3 mg/dl y PCR 63,7 mg/l. Se comenzó el estudio de cirrosis siendo la serología para VHC, VHB y VHE negativas, así como los marcadores de enfermedad autoinmune (anticuerpos antinúcleo, anti-músculo liso, anti-mitocondria y anti-LKM-1). La gastroscopia no mostró datos de hipertensión portal. Finalmente la paciente fue dada de alta con diagnóstico de cirrosis

cripto genética, tal vez autoinmune, recibiendo tratamiento con prednisona.

A los 2 meses acude otra vez por infección urinaria. En la exploración aparecen, como nuevos datos, lesiones purpúricas en abdomen y cara interna de muslos. Se constata un empeoramiento de la función hepática con actividad de protrombina de 57% y datos de hipertensión portal con hemoglobina de 11,5 g/dl y plaquetas de $61.000/mm^3$. Durante este ingreso se descartan hemocromatosis y enfermedad de Wilson como posibles causas de la cirrosis y se realiza una biopsia hepática en la que se observan tractos fibrosos portales que delimitan nódulos de regeneración, proliferación de conductillos biliares y moderado infiltrado inflamatorio linfocitario con signos de actividad, así como cambios reactivos en los hepatocitos, sugiriendo hepatopatía activa, por lo que se inició tratamiento con azatioprina. La paciente presentó en 4 ocasiones nuevos episodios de infección urinaria realizándose cistoscopia para estudio de la misma, no observando alteraciones significativas. Durante estos ingresos la hepatopatía se mantiene estable, con actividad de protrombina de 95%, aunque con anemia (hemoglobina de 9,1 g/dl) e hipoalbuminemia (2,8 g/dl), tal vez en relación con los procesos infecciosos. Se evidencia también un componente colestásico, con fosfatasa alcalina de 230 U/l y GGT de 176 U/l. Dada la naturaleza oscura de la cirrosis se solicitó estudio de polimorfismos del factor II, factor V Leiden y PAI-1, siendo este último positivo para polimorfismo 4G/5G. Se decide retirar cualquier tratamiento inmunosupresor. La evolución de esta paciente ha sido favorable, estando actualmente compensada (1 año después del último ingreso).

DISCUSIÓN

Presentamos los casos clínicos de dos mujeres de similar edad afectas de cirrosis hepática confirmada por biopsia. Ninguna era consumidora de alcohol, y el estudio de otros posibles agentes etiológicos resultó negativo. El único rasgo en común fue la presencia de mutaciones protrombóticas claramente reconocidas: factor V Leiden en el primer caso y polimorfismo del PAI en el segundo, y, curiosamente, las petequias en abdomen y un patrón analítico de colestasis disociada.

Como comentamos, se conoce que en la cirrosis es frecuente la activación excesiva de la trombina (7), debido en parte a la lesión del endotelio de las raicillas portales (8), con liberación de factor tisular; al déficit relativo de proteína C (9), y al exceso de factor VIII (10). El efecto procoagulante de la trombina no solo conduce a la formación de trombosis local, sino que también puede provocar la activación de factores profibrogénicos como TGF-beta (6). Además, la trombosis local de raicillas de la porta produce isquemia, con activación del HIF-1 alfa (11) y aumento de expresión de otros factores profibrogénicos, siendo el más potente el PDGF (12). Eso explica el deno-

minado “fenómeno de extinción parenquimatosa”, proceso isquémico en el que el tejido necrosado es sustituido por fibrosis. Por lo tanto, la activación de la trombina tendría dos consecuencias promotoras de la fibrogénesis hepática: una directa, mediada por la activación del TGF-beta, y otra indirecta, relacionada con la isquemia motivada por trombosis de las raicillas portales.

Todos estos hechos derivados de la activación de la trombina han generado la hipótesis de que la propia activación de la coagulación promueve la progresión de la cirrosis. Sin duda, en presencia de trastornos protrombóticos concomitantes, este proceso se vería agravado y/o acelerado. El factor V Leiden impide que la proteína C activada actúe correctamente sobre la trombina, y con respecto al PAI-1 se sabe que el polimorfismo 4G/5G se ha asociado a mayor riesgo trombótico (en concreto, a un riesgo 6 veces mayor de padecer trombosis portal (13). Además, el PAI-1 ejerce un efecto fibrogénico al inhibir las metaloproteinasas dependientes de la plasmina (14), aunque no está claro que este efecto sea mayor en el polimorfismo 4G/5G.

Diversos estudios han demostrado que la progresión de la fibrosis es más rápida en portadores de factor V Leiden u otros polimorfismos protrombóticos en pacientes con hepatitis C o con otras situaciones caracterizadas por incremento de la fibrogénesis (15). Además, el estudio de Villa y cols. (2) demuestra claramente que el empleo profiláctico de enoxaparina mejora la evolución de la cirrosis en comparación con placebo. Sin que se pueda confirmar de forma incuestionable, los dos casos aquí referidos sugieren que tal vez la presencia de mutaciones protrombóticas puede, por sí sola, llegar a provocar cirrosis, o al menos, al incidir sobre una cirrosis criptogénica, acelerar su evolución y agravar su pronóstico, como puede haber sido el caso de la paciente referida en primer lugar.

En resumen, la cirrosis hepática criptogénica es una entidad claramente definida. Sin embargo, diversos factores pueden influir sobre ella. Tal es el caso de los polimorfismos del PAI 1, factor V y factor II. A pesar de la relativa escasez de trabajos en este sentido, creemos recomendable

incluir las determinaciones de polimorfismos de los citados factores en el estudio de la cirrosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:366-74. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x
2. Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
3. Marra F, Grandaliano G, Valente AJ, et al. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemoattractant protein-1: Potential role in liver injury. *Hepatology* 1995;22:780-7.
4. Wright M, Goldin R, Hellier S, et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003;52:1206-10. DOI: 10.1136/gut.52.8.1206
5. Maharshak N, Halfon P, Deutsch V, et al. Increased fibrosis progression rates in hepatitis C patients carrying the prothrombin G20210A mutation. *World J Gastroenterol* 2011;17:5007-13. DOI: 10.3748/wjg.v17.i45.5007
6. Duplantier JG, Dubuisson L, Senant N, et al. A role for thrombin in liver fibrosis. *Gut* 2004;53:1682-7. DOI: 10.1136/gut.2003.032136
7. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-8. DOI: 10.1002/hep.20569
8. Adams DH, Burra P, Hubscher SG, et al. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;19:588-94. DOI: 10.1002/hep.1840190308
9. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:265-70. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036
10. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, et al. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004;91:267-75.
11. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1010-21. DOI: 10.1053/jhep.2002.32524
12. Pinzani M, Gesualdo L, Sabbah GM, et al. Effects of platelet-derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J Clin Invest* 1989;84:1786-93. DOI: 10.1172/JCI114363
13. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Haematol* 2002;71:89-93. DOI: 10.1002/ajh.10192
14. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in Tissue Fibrosis. *J Cell Physiol* 2012;227:493-507. DOI: 10.1002/jcp.22783
15. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-47.