



## TROMBEMBOLISMUL – MANIFESTARE EXTRAIESTINALĂ ÎN BOLILE INFLAMATOARE INTESTINALE

Cristina MARTÎN<sup>1</sup>, Alexandra GREJDIERU<sup>1</sup>, Livi  
GRIB<sup>1</sup>, Elena SAMOHVALOV<sup>1</sup>, Alina TOMA<sup>1</sup>,  
Olga ROTARI<sup>1</sup>, Sergiu SAMOHVALOV<sup>2</sup>, Tatiana  
ROZENBLAT<sup>1</sup>, Lucia GÎRBU<sup>3</sup>, Inna CERNEI<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>USMF Nicolae Testemitanu,

<sup>2</sup>IMSP SR ACSR,

<sup>3</sup>IMSP SCM Sfânta Treime

### Summary

#### ***Venous thromboembolism – extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease***

*Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease, are chronic inflammatory conditions that are characterized by local and systemic inflammation, predominantly affecting the gastrointestinal tract, but that may determine numerous extra-intestinal manifestations, including venous thrombosis. Inflammatory bowel disease patients have an increased risk of venous thromboembolism (VTE), which represents a significant cause of morbidity and mortality. According to numerous studies the prevalence of VTE is considered between 1.2% and 6.1% or even up to 39%. The etiology is multifactorial, including genetic and acquired risk factors, which are present at the same time, multiplies the risk to the patient. The role of mechanical and pharmacological prophylaxis against VTE using anticoagulants is also crucial.*

**Keywords:** *inflammatory bowel disease, venous thromboembolism*

### Резюме

#### ***Тромбэмболии – внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника***

*Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона – считаются преимущественно системными патологиями с преобладанием клиники со стороны пищеварительной системы, но так же могут ассоциироваться с внекишечными проявлениями, включая венозную тромбоземболию (ВТЭ). У пациентов с ВЗК повышенный риск развития ВТЭ, которая является одной из основных причин заболеваемости и смертности. Согласно исследованиям распространенность ВТЭ от 1,2% до 6,1% или даже до 39%. ВЗК считаются полиэтиологическими заболеваниями, включая генетические и приобретенные факторы риска, которые, при их сочетании, многократно увеличивают риск для пациента. Важную роль в механической и фармакологической профилактике тромбоземболических осложнений играет использование антикоагулянтов, что и является решающим моментом.*

**Ключевые слова:** *воспалительные заболевания кишечника, венозная тромбоземболия, профилактика тромбоземболии*

## Introducere

Riscul de a dezvolta tromboză venoasă profundă (TVP) și trombembolism al arterei pulmonare (TEAP) este de 2-3 ori mai crescut la pacienții cu boli inflamatoare intestinale (BII), comparativ cu populația generală [1]. Bolnavii cu BII prezintă un risc majorat de 3-4 ori de trombembolism, comparativ cu grupul de control format din pacienți cu alte patologii inflamatorii cronice, precum artrita reumatoidă și boala celiacă, astfel demonstrând că bolile inflamatorii intestinale reprezintă un factor de risc independent pentru tromboză. Savanții versați în domeniu relevă că incidența evenimentelor trombembolice este de 1,2-6,1%, sau chiar de 39%, fiind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la acești pacienți [2].

Incidența trombembolismului venos (TEV) crește odată cu vârsta, cel mai mare risc relativ (RR) pentru TEV s-a observat în rândul pacienților de 40 de ani, constatându-se diferențe nesemnificative legate de sex și tipul BII. TEV apare mai frecvent în perioada activă a bolii la pacienții cu boala extinsă (pancolită la pacienții cu CU și implicarea colonică extinsă în BC). Recent, John R. Grainger și colab. au efectuat un studiu epidemiologic, care vizează cuantificarea riscului de TEV în timpul diferitelor faze de activitate BII. Cercetătorii au confirmat faptul că pacienții cu BII au avut cel mai mare risc de TEV la momentul acutizării maladiei, rata de risc fiind de 8.4%, comparativ cu lotul-martor, cu toate că este dovedit faptul că un risc crescut persistă și în timpul remisiei BII (rata de risc fiind de 2,1, comparativ cu lotul-martor [1]).

## Localizarea trombembolismului venos

Accidentele trombembolice apar mai frecvent ca tromboze venoase profunde și pot dezvolta trombembolism pulmonar, mai rar TEV în sistemul vascular cerebral, vena portă, vena retiniană și venele mezenterice. Studiile în domeniu relevă că din 157 pacienți cu BII și antecedente de TEV, s-a determinat la 142 (90,4%) TVP/TEAP și la 15 (9,6%) tromboza cerebrală, portală, mezenterică, splenică sau tromboza venei jugulare interne [1]. Localizarea TEV este aceeași atât în cazurile primare, cât și în cele secundare. Din studiile descrise anterior, TVP proximală și în special PE apar mai frecvent în același loc [6].

## Factorii de risc descriși pentru trombembolismul venos la pacienții cu BII

Acești factori de risc sunt: BII în acutizare, tabagismul, contraceptivele orale, hiperhomocistemia, deshidratarea, imobilizarea de lungă durată, infecțiile, cateterul venos central, obezitatea, terapia cu steroizi, intervențiile chirurgicale, deficiența de vitamin și factorul genetic [1, 4].

Referitor la factorii de risc determinați genetic, cei mai frecvenți sunt: mutația factorului V Leiden,

mutația G20210A genei protrombinei și C677T homozigotă în gena metilenetetrahidrolat reductazei. Alături de factorii de risc clasici, în unele studii au fost descoperiți și alți factori cauzali ai statutului procoagulant din BII [1].

## Defectele cascadei de coagulare

Studii în domeniu la pacienții cu CU și BC au raportat modificări atât calitative, cât și cantitative ale mai multor enzime de coagulare, dintre care unele sunt considerate reactanți ai fazei acute. Aceasta include concentrații crescute de fibrinogen, protrombină, factori V, VII, VIII, X, XI, XII și concentrații scăzute de antitrombină III. Alte modificări ce reflectă o stare de hipercoagulabilitate au fost raportate la pacienții cu BII: elevarea factorului de protrombină 1+2 (prezența produselor secundare de clivaj protrombinic), complexul trombină-antitrombină (TAT), fibrinopeptide A (FPA) și B (FPB) și scăderea factorului XIII.

O condiție protrombotică poate rezulta și dintr-o scădere a factorilor anticoagulanți naturali și reducerea activității fibrinolitice [5].

## Rolul inflamației în apariția TEV la pacienții cu BII

Inflamația și coagularea sunt două sisteme cruciale, care sunt în echilibru și se influențează reciproc. Impactul inflamației asupra coagulării a fost confirmat de mai multe studii experimentale, demonstrând că mecanismul inflamator activează coagularea, creând un cerc vicios între inflamația cronică și tromboză. Multiple studii au raportat că factorul de necroză tumorală (TNF-alfa), ligandul CD40L de suprafață (CD40L) și proteina C-reactivă (CRP) sunt capabile să inducă expresia TF pe suprafața celulelor leucocitare, promovând activarea căii de coagulare intrinsecă [5].

## Rolul sistemului imun în dezvoltarea TEV la pacienții cu BII

Anticorpii antifosfolipidici (APLA) sunt un grup de anticorpi protrombotici, inclusiv lupus anticoagulant (LAC), anticorpii anticardiolipinB (aCL) și anti-beta-2-glicoproteina-I (anti-beta-2-GPI). APLA poate fi asociat atât cu tromboza venoasă, cât și cu cea arterială. Pacienții cu BII au rata mai mare de aCL majorate și anti-beta-2-GPI positive, în comparație cu populația generală, dar asocierea reală cu tromboza în BII nu este elucidată pe deplin [3].

## Rolul endoteliului în BII

Endoteliul joacă un rol central și contribuie la apariția procesului inflamator prin reglarea adezivității leucocitelor, transmigrarea, producerea de citokine și chemokine. Endoteliul este responsabil de reglarea adeziunii plachetare, de activarea și de reglarea procesului de coagulare a sângelui.

Punctul culminant în apariția disfuncției endoteliale este dezechilibrul dintre oxidul nitric (NO), un agent vasodilatator, antiagregant, și metaboliții reactivi ai oxigenului în endoteliul inflammat. Endoteliul joacă un rol-cheie în inflamație, datorită capacității sale de a controla cantitatea și tipul leucocitelor care migrează în spațiul interstițial și de a regla tonusul vascular, adeziunea și agregarea plachetară, astfel afectând în mod direct sistemul hemostatic, potențial favorizând tromboza [5].

### Profilaxia TEV la pacienții cu BII

**Profilaxia nonfarmacologică.** Factorii de risc joacă un rol important, favorizând apariția TEV, de aceea prevenirea și/sau tratarea acestor factori pot determina o profilaxie eficace. Hidratarea, corectarea deficiențelor de vitamine (în special vitaminele B6, B12 și acidul folic), care pot reduce nivelurile de homocisteină, mobilizarea timpurie după o intervenție chirurgicală, ar trebui să fie luate în considerare întotdeauna, mai ales la pacientul spitalizat cu BII [1].

**Profilaxia farmacologică.** Anticoagularea profilactică la pacienții cu BII în condițiile asocierii unui risc mai mare de TEV, în special la cei spitalizați cu boală activă, este recomandată de ghidurile practice. Heparina cu masa moleculară mică (HMMM) și heparina nefracționată (HN) sunt recomandate pentru profilaxia TEV la pacienții cu BII [2]. Scarpa R. și coaut. au efectuat studii pe un lot de 755 de pacienți care au suportat proceduri chirurgicale colorectale, dintre care 383 au fost efectuate la pacienții cu BII. Toți pacienții au primit 4000 UI/zi HMMM din ziua intervenției până la externare. Din acești bolnavi, 6 au suportat evenimente trombembolice, dintre care 2 au apărut la pacienții cu BC (1,2%) și 4 la cei cu CU (2,4%). În rezultatul acestor cercetări beneficiile profilaxiei cu HMMM sunt evidente, deoarece rata raportată într-un studiu larg de cohort, efectuat în condiții de staționar la pacienții cu BII, a fost similară cu cea din studiile menționate mai sus. Evidența eficacității profilaxiei trombembolice este încă în proces și necesită studii clinice randomizate, pentru a verifica și a justifica această ipoteză [1].

### Tratamentul TEV la pacienții cu BII

Tratamentul TEV la pacienții afectați de BII este același ca și tratamentul pentru subiecții fără BII. Dacă nu există tulburări hemodinamice, o hemoragie semnificativă sau o indicație pentru tromboliză, HMMM este tratamentul ideal pentru acești bolnavi. După administrarea HMMM se trece la anticoagulante indirecte. Durata tratamentului cu anticoagulante la acești pacienți nu este stabilită, de aceea posibilitatea recurenței TEV la cei cu BII necesită calcularea riscului de tromboză și sângerare cauzate de utilizarea acestor preparate.

Un studiu recent a demonstrat că pacienții cu BII care au avut un episod de TEV au un risc foarte înalt (33%) de a dezvolta o recurență de TEV în termen de 5 ani, care este de 2,5 ori mai mare decât cea a bolnavilor fără BII. Într-un studiu efectuat de Nguyen C. și Bernstein Ch. pe pacienții cu BII care au dezvoltat un episod de TEV, autorii au constatat beneficiile de coagulare pe termen lung în reducerea recurențelor [1].

### Concluzii

Pacienții cu BII au un risc de TEV de 2-3 ori mai mare, comparativ cu populația generală. Acest risc persistă în perioada acută a bolii. Deoarece TEV are o morbiditate și o mortalitate semnificative, profilaxia acesteia este obligatorie. Prevenirea TEV presupune corectarea factorilor de risc modificabili și efectuarea profilaxiei farmacologice.

Cu toate că ghidurile recomandă tromboprofilaxia pentru toți pacienții cu BII, este încă insuficient aplicat acest lucru, din cauza preocupărilor cu privire la siguranță și lipsei de conștientizare a amplitudinii riscului trombotic la acești bolnavi. Prin urmare, sunt necesare eforturi suplimentare pentru prevenția TEV la pacienții cu BII, pentru îmbunătățirea pronosticului și a calității vieții acestora.

### Bibliografie

1. Alfredo Papa, Viviana Gerardi, Manuela Marzo, et. al. *Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: Focus on prevention and treatment.* In: World J. Gastroenterol., 2014 Mar 28; nr. 20(12), 3173-3179.
2. Theodor Voiosu, Roxana Giurcan, Carmen Zahiu, Radu Voiosu. *Manifestări extraintestinale în bolile inflamatorii intestinale – provocări vechi și terapii noi.* În: Practica medicală, vol. V, nr. 4(20), 2010.
3. Koutroubakis I.E., Petinaki E., Anagnostopoulou E., Kritikos H., et al. *Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with inflammatory bowel disease.* In: Dig. Dis. Sci., 1998; nr. 43, p. 2507-2512.
4. Koutroubakis I.E. *Role of thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease.* In: Dig. Dis., 2000; nr. 18, p. 161-167.
5. Martina Giannotta, Gherardo Tapete, Giacomo Emmi, et. Al. *Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link?* In: Thrombosis Journal, 2015, nr. 13, p. 14.
6. Petros Zezos, Georgios Kouklakis, Fred Saibil. *Inflammatory bowel disease and thromboembolism.* In: World J. Gastroenterol., Oct. 14, 2014; nr. 20(38), p. 13863-13878.

**Cristina Martîn**, medic-rezident,  
Departamentul *Medicină Internă*,  
Clinica Medicală nr. 3,  
Catedra *Cardiologie*, USMF *Nicolae Testemițanu*  
Tel. mob: 069439521,  
E-mail: cristina.sardari@yahoo.com