

COMPROMISO PSEUDOTUMORAL COLÓNICO COMO EXPRESIÓN DE DÉFICIT GRAVE DE PLASMINOGENO

JOSÉ M. CERESETTO¹, ROMINA A. LÓPEZ², ANDRÉS R. HUMPHREYS³, CRISTINA DUBOSQ¹, OSCAR M. RABINOVICH¹, NICHOLAS C. EMERY², ASTRID RAUSCH⁴, LUIS ZAPATA TAPIA¹, PABLO DEZANZO⁵, PABLO YOUNG^{2, 6}

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, ²Servicio de Clínica Médica, ³Servicio de Ginecología y Obstetricia, ⁴Servicio de Gastroenterología, ⁵Servicio de Anatomía Patológica, ⁶Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Servicio de Hematología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

E-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Recibido: 31-III-2023

Aceptado: 10-VII-2023

Resumen

La deficiencia de plasminógeno es una entidad multisistémica, muy infrecuente, que afecta diferentes tejidos de la economía mediante el depósito de pseudo membranas ricas en fibrina y que determina una presentación clínica heterogénea y diversa. Se transmite en forma autosómica recesiva por mutaciones del gen PLG del cromosoma 6 y se puede dividir en hipoplasminogenemia o tipo I y displasminogenemia o tipo II, esta última no relacionada con patología clínica. El déficit grave de plasminógeno tiene una prevalencia de 1.6 individuos por millón de habitantes y si bien puede diagnosticarse en edad adulta, los síntomas más graves se observan en lactantes y niños. La forma de inicio más común es la denominada conjuntivitis leñosa, caracterizada por membranas de fibrina que se depositan en los párpados desde la infancia, provocando lesiones exofíticas que afectan la visión. También puede afectar otras mucosas como la gingival, respiratoria, orofaríngea, digestiva y genital entre otros. Presentamos un raro caso de deficiencia grave de plasminógeno con conjuntivitis y cervicitis leñosa que ingresó con un cuadro de abdomen agudo clínico, asociado a una masa tumoral por depósito de pseudomembranas en el colon ascendente que simuló una enfermedad inflamatoria intestinal y que se resolvió espontáneamente.

Palabras clave: plasminógeno, deficiencia de plasminógeno, fibrina, colon

Abstract

Colonic pseudotumoral involvement as an expression of severe plasminogen deficiency

Plasminogen deficiency is a very rare multisystem entity that affects different tissues of the economy through the deposition of fibrin-rich pseudomembrane and determines a heterogeneous and diverse clinical presentation. It is transmitted in an autosomal recessive manner by mutations of the PLG gene on chromosome 6 and can be divided into hypoplasminogenemia or type I and dysplasminogenemia or type II, the latter not related to clinical pathology. Severe plasminogen deficiency has a prevalence of 1.6 individuals per million inhabitants and although it can be diagnosed in adulthood, the most severe symptoms are observed in infants and children. The most common form of onset is the so-called woody conjunctivitis, characterized by fibrin membranes that are deposited on the eyelids since childhood, causing exophytic lesions that affect vision. It can also affect other mucous membranes such as the gingival, respiratory, oropharyngeal, digestive and genital mucosa, among others. We present a rare case of severe plasminogen deficiency with conjunctivitis and woody cervicitis who was admitted with clinical acute abdominal symptoms, associated with a tumor mass due to pseudomembranous deposition in the ascending colon that simulated inflammatory bowel disease and resolved spontaneously.

Key words: plasminogen, plasminogen deficiency, fibrin, colon

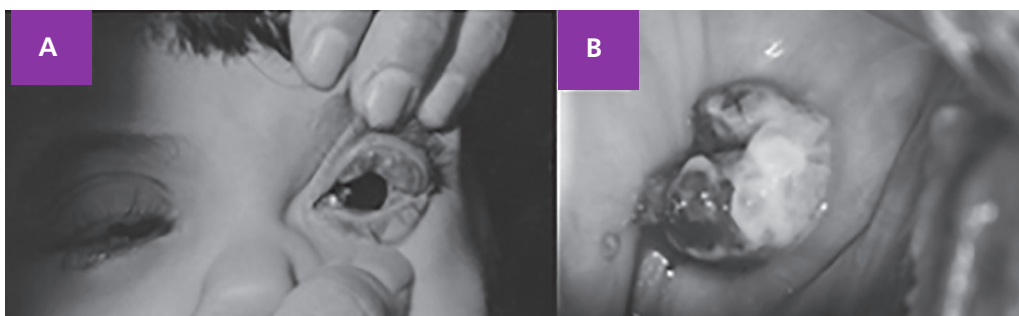
La fibrinólisis es el proceso mediante el cual la fibrina es eliminada del árbol vascular y del espacio extravascular por una enzima proteolítica denominada plasmina, derivada del plasminógeno, que circula como proenzima inactiva en la sangre. Su déficit conduce a una incapacidad para la lisis de fibrina, que se acumula en forma de pseudomembranas en la matriz extracelular¹⁻⁴. El déficit grave de plasminógeno (DP) es una entidad multisistémica rara, heredada en forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen *PLG* del cromosoma 6, que codifica para el plasminógeno. Los datos del Reino Unido sugieren que la prevalencia de pacientes con DP grave (homocigótico/heterocigótico compuesto) es 1.6/ millón y se estima que hay aproximadamente 12 000 casos en todo el mundo¹⁻³. El cuadro clínico se ha relacionado con la incapacidad para remover depósitos de fibrina que se forman en diversos sectores del organismo como pseudomembranas extravasculares, especialmente en las mucosas. El síntoma más frecuente es la presencia de exudados de fibrina, de consistencia duro elástica, en la conjuntiva del ojo que forma tumoraciones exofíticas y que pueden afectar la visión, denominado conjuntivitis leñosa. También se pueden observar depósitos de fibrina en mucosa gingival, aparato reproductor femenino, oído medio y tracto gastrointestinal. Los cuadros más graves de DP con compromiso multiorgánico pueden resultar fatales por obstrucción de la vía aérea o por daño neurológico secundario a la hidrocefalia. Presentamos un caso de DP atendido en el Hospital Británico de Buenos Aires con una rara complicación clínica que se manifestó como un abdomen agudo no quirúrgico por un pseudotumor de colon ascendente por depósito de fibrina, de resolución espontánea.

Caso clínico

Mujer de 33 años con diagnóstico de DP congénito. Comenzó su enfermedad al año de vida en forma de tumoraciones exofíticas recurrentes de la conjuntiva palpebral que le impedían la visión. Una biopsia palpebral diagnosticó conjuntivitis leñosa (Fig. 1A), cuya foto corresponde a la paciente en su infancia. Requirió en reiteradas oportunidades resección quirúrgica de las lesiones más prominentes y múltiples tratamientos locales con inmunosupresores como corticoides, ciclosporina y azatioprina, sin respuesta adecuada. También fue tratada en diferentes centros con hialuronidasa tópica. A partir del diagnóstico de DP a los 23 años en nuestro hospital, se cambió el tratamiento de las lesiones de la conjuntiva palpebral a terapia de reemplazo. Se confeccionaron gotas oftálmicas de plasma humano de donante único producidas en el Servicio de Hemoterapia, para aportar plasminógeno tópico, con franca mejoría de las lesiones. Como consecuencia de su enfermedad no ha podido quedar embarazada y se diagnosticó en 2013 una cervicitis leñosa de cuello de útero sin necesidad de tratamiento específico (Fig. 1B). La medición de actividad de plasminógeno por método cromogénico reportó valores de 12 a 25% entre los años 2013 a 2021. El resto de los estudios de hemostasia, incluyendo trombofilia hereditaria, fueron normales. No tiene historia familiar ni clínica sugestiva de DP en sus padres y hermana.

En el año 2021 ingresó al Servicio de Emergencias por dolor abdominal en flanco y fosa ilíaca derecha de 72 horas de evolución asociado a un registro febril y episodio de vómitos alimenticios. La paciente no presentó pérdida de peso, diarrea o hematoquezia. Al examen se constató dolor en flanco y fosa ilíaca derecha, sin reacción ni defensa peritoneal. Los exámenes de laboratorio mostraron un hematocrito de 37% (VN: 40-45%), 11 200 glóbulos blancos por mm³ (VN: 4000-10 000 por mm³), plaquetas 253 000 por mm³ (VN: 150-350 mL por mm³), velocidad de eritrosedimentación globular de 39 en la primera hora (VN: < 20 mm/hora), albumina 3.4 g/dL (VN: 3.5 a 5.4 g/dl), y una sub-unidad beta < 5 (VN: < 5). El ionograma, el coa-

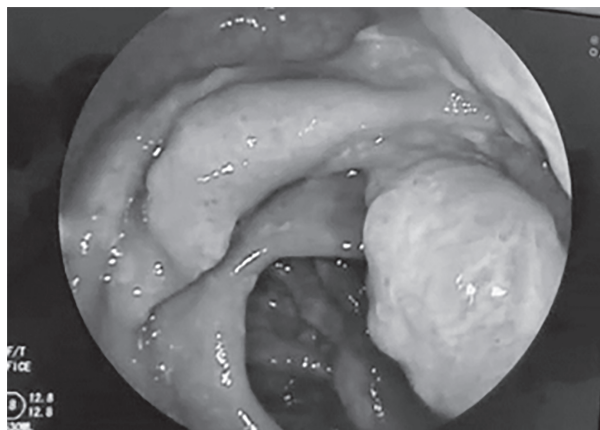
Figura 1 | A: Conjuntivitis leñosa con membrana densa en la placa tarsal superior. B: Cervicitis leñosa



gulograma, el hepatograma y la orina completa fueron normales. Los hemocultivos y el urocultivo fueron negativos. Una ecografía abdominal mostró marcado aumento del espesor y ecogenicidad de la pared de colon derecho con alteración de grasa pericólica y líquido libre interasas moderado. Se realizó tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con doble contraste que evidenció a nivel de ciego y colon ascendente, engrosamiento parietal de morfología circunferencial y segmentaria, que genera disminución del calibre de la luz intestinal, asociado a alteración de planos grasos e incremento del tamaño de ganglios loco regionales. El hígado, bazo, riñones y apéndice cecal eran normales.

Se decidió su internación y realizó videocolonoscopia para caracterizar la lesión, donde se detectaron membranas y formaciones polilobuladas, en ciego y colon ascendente, de aspecto inflamatorio, con restos de fibrina, junto con otras áreas de mucosa normal interpuesta, íleon distal con mucosa de aspecto conservado (Fig. 2). Se tomaron múltiples biopsias de colon con la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal versus colitis isquémica segmentaria. Un eco Doppler mesentérico muestra a nivel del colon ascendente tres áreas focales murales hipo ecoicas que se proyectan sobre la luz comprometiendo la mucosa y que desaparecen en el seguimiento un mes después. La evolución clínica fue favorable en forma espontánea, con normalización de la leucocitosis y buena tolerancia a alimentos por lo que se decidió su egreso hospitalario. Una ecografía abdominal muestra mejoría de las lesiones, el informe de las biopsias describe depósitos de fibrina en lámina propia, inflamación y ulceración a nivel de ciego y colon ascendente que podrían corresponder a lesiones isquémicas por microtrombosis, sin presencia de células plasmáticas, acúmulos linfáticos, abscesos crípticos ni fibrosis.

Figura 2 | Videocolonoscopia con lesiones poli lobuladas con restos de fibrina en ciego



La paciente firmó el correspondiente consentimiento informado.

Discusión

El plasminógeno juega un papel importante en la fibrinólisis intra y extravascular, cicatrización de heridas, remodelado de tejidos, migración celular, angiogénesis y embriogénesis³⁻⁵. Es sintetizado principalmente por el hígado⁵. La forma hereditaria de DP se puede dividir en hipoplasminogenemia o tipo I y displasminogenemia o tipo II, aunque esta última no se correlaciona con patología clínica.

El primer caso de DP grave reportado en 1997 fue una joven de 18 años con hidrocefalia y conjuntivitis leñosa y desde entonces la serie de casos más extensa ha reunido 50 pacientes^{6,7}. La manifestación clínica más común en el DP es la conjuntivitis leñosa (81% de prevalencia), seguida de gingivitis leñosa (30%). Otras formas de presentación incluyen al compromiso del tracto respiratorio superior e inferior (20%), oído medio (15%), sistema nervioso central con hidrocefalia oclusiva (12%), tracto genital femenino con depósitos de fibrina en vagina, cuello de útero y trompas de Falopio (9%), piel, y el tracto gastrointestinal superior^{2,7,8}.

Los casos de pacientes con DP son muy infrecuentes. Parece haber un mayor número de casos en personas de ascendencia turca, tal vez por matrimonios dentro de la misma etnia². La Universidad de Indiana en EE.UU. está llevando a cabo un relevamiento internacional de pacientes con DP grave llamado registro HISTORY⁹.

Describimos un paciente con DP grave y compromiso característico de conjuntiva y cuello de útero asociado a una infrecuente presentación como abdomen agudo clínico por una masa tumoral en colon. El compromiso gastrointestinal en pacientes con DP generalmente se limita al tracto superior en forma de úlceras mucosas por isquemia capilar y microtrombosis, especialmente en duodeno. Este sería un raro caso de DP con compromiso colónico. Solo se ha descrito en la literatura otro paciente semejante, pero asociado a enfermedad de Crohn, cuya mejoría requirió inmunosupresores¹⁰. En el presente caso esta enfermedad queda descartada por los hallazgos de la anatomía patológica y forma de presentación clínica. Los síntomas revirtieron sin inmunosupresores y tanto los parámetros inflamatorios del

laboratorio como las imágenes se normalizaron en forma espontánea en poco tiempo.

Aunque una de las primeras descripciones del DP fue en un paciente con tromboembolismo venoso, la mayor parte de la evidencia, incluido un estudio poblacional de más de 4000 casos, sugiere que el DP no es un factor de riesgo de trombosis venosa o arterial¹¹. En este caso, si bien la clínica fue sugestiva de colitis isquémica, no hubo evidencia de un evento trombótico y se resolvió sin anticoagulación.

En el laboratorio el DP se considera confirmado si la actividad del plasminógeno es menor a 45%, aunque es frecuente que los niveles sean aún más bajos^{2, 8}. El presente caso siempre presentó valores de plasminógeno menores a 25%.

No existe un tratamiento definitivo para esta enfermedad, pero la terapia de reemplazo con concentrado de plasminógeno derivados de plasma humano purificado (Ryplazim®, laboratorio Kedrion) ha sido eficiente para controlar el cuadro clínico y su uso fue aprobado por la administración de Alimentos y Fármacos

de Estados Unidos en junio del 2021¹². La evidencia de la eficacia de este hemoderivado proviene de pequeños estudios observacionales con resolución de las lesiones por depósito de fibrina. También se ha aprobado un colirio de plasminógeno purificado humano que ha demostrado ser eficaz para disolver las pseudomembranas fibrosas conjuntivales y que estamos procurando conseguir¹³. Sin embargo, estos concentrados de plasminógeno purificado solo están disponibles en centros de investigación de EEUU y a un costo muy elevado. Otras terapias de reemplazo pueden ser apropiadas si no se cuenta con plasminógeno purificado como fuente de la proenzima, como el plasma fresco congelado (PFC), fuente natural de plasminógeno. Existen reportes de tratamiento tópico con colirios hechos con PFC, como ocurrió en el presente caso^{14, 15}.

Se presenta este caso por su baja frecuencia y la diversidad de manifestaciones clínicas con la que se puede expresar el DP.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. de Castro Hernández M, Álvarez Guevara AN, De los Reyes Valencia I. Plasminogenemia asociada a conjuntivitis leñosa. *Universitas Médicas* 2018; 59: 1-6.
2. Schuster V, Hügle B, Tefs K. Plasminogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2315-22.
3. Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood* 2021; 137: 2881-9.
4. Duboscq C. El sistema plasminógeno plasmina. *Hematología* 2017; 21: 48-55.
5. Castellino FJ, Ploplis VA. Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* 2005; 93: 647-54.
6. Schuster V, Mingers AM, Seidenspinner S, Nüssgens Z, Pukrop T, Kreth HW. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis. *Blood* 1997; 90: 958-66.
7. Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, et al. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: A series of 50 patients. *Blood* 2006; 108: 3021-6.
8. Celkan T. Plasminogen deficiency. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 132-8.
9. Shapiro AD, Menegatti M, Palla R, et al. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). *Haematologica* 2020; 105: 554-61.
10. Balram B, Thiesen A, Kroeker KI. Inflammatory bowel disease: A gastrointestinal presentation of congenital plasminogen deficiency. *ACG Case Rep J* 2021; 8: e00613.
11. Shigekiyo T, Kanazuka M, Aihara K, et al. No increased risk of thrombosis in heterozygous congenital dysplasminogenemia. *Int J Hematol* 2000; 72: 247-52.
12. Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, et al. Plasminogen replacement therapy for the treatment of children and adults with congenital plasminogen deficiency. *Blood* 2018; 131: 1301-10.
13. Wong TE. Woody eyes, be gone! *Blood* 2018; 131: 1266-7.
14. Martins TGDS, Martins DGDS, Kuba MCF. Treatment of ligneous conjunctivitis with heterologous serum. *Einstein (Sao Paulo)* 2019; 17: e RC4714.
15. Tunay ZÖ, Özdemir Ö, Acar D, Gül E, Akbay S. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical fresh frozen plasma in an infant. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78: 318-9.