

Colite isquémica e ergotamina – Caso clínico

Ischaemic colitis and ergotamine – A case report

Paulo Carrola*, Nuno Devesa*, Cláudia Sequeira**, Francisco Parente***, Borges Alexandrino[§], José J. Moura^{§§}

Resumo

Os A.A. apresentam o caso de um homem de 49 anos, com antecedentes de enxaqueca com aura e hipertensão arterial, que inicia cefaleias fronto-occipitais e, na sequência disso, automedicação com um derivado da ergotamina (tartarato de ergotamina). Uma semana depois recorre ao serviço de urgência, por lipotímia após início súbito de dor abdominal. No hospital apresentou três dejeções líquidas com sangue.

O exame físico evidenciou dor à palpação abdominal profunda dos quadrantes inferiores, embora sem defesa. A colonoscopia mostrou, distalmente ao cólon transverso médio, congestão e erosões e lesões mais discretas na transição recto-sigmóide, sendo a biopsia do cólon compatível com colite isquémica. Ocorreu melhora clínica e analítica progressiva após pausa alimentar e terapêutica de suporte.

É feita uma revisão da literatura acerca da colite isquémica e sua relação com fármacos, destacando a raridade do caso e a necessidade, não só de efectuar um diagnóstico precoce, mas também de proceder à sua posterior notificação para o Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Palavras chave: Colite isquémica, enxaqueca, ergotamina, fármacos

*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

**Médico do Internato Complementar de Gastroenterologia

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

[§]Chefe de Serviço de Medicina Interna

^{§§}Director do Serviço de Medicina II dos HUC e Professor da Faculdade de Medicina de Coimbra
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação 05/08/2003

Abstract

The A.A. describe the case of a 49-year-old man, previously diagnosed as having migraine with aura and essential hypertension, who came to the emergency room because he experienced syncope after suddenly feeling abdominal pain. In the hospital three episodes of liquid bloody stools were reported. The patient had experienced fronto-occipital headaches during the week prior to admission and had self-medicated with an ergotamine derivate (ergotamine tartarate).

Examination revealed abdominal pain on deep palpation of the inferior quadrants. A colonoscopy showed oedematous mucosa and scattered erosions distal to the median transverse colon and minimal lesions in the recto-sigmoid transition. Colon biopsy identified ischaemic colitis. After suspension of enteric nutrition and supportive care, the patient recovered.

The authors review the possible interactions between ischaemic colitis and drugs, underlying the rarity of the case. Early diagnosis and notification to the National Pharmacovigilance Centre are extremely important.

Key words: Ischaemic colitis, migraine, ergotamine, drugs

Introdução

A colite isquémica é a forma mais frequente de isquemia gastrointestinal, sendo responsável por mais de 50 % dos casos.^{1,2} Apesar do clássico conhecimento da isquemia do cólon na forma de gangrena, hoje reconhece-se que as formas reversíveis são as que, com maior frequência, se encontram na prática clínica.^{1,3}

Actualmente, considera-se a existência de um espectro amplo de lesões, desde a doença reversível (hemorragia submucosa ou intramural e colite transitória) até às formas irreversíveis, mais graves (colite ulcerativa crónica, colite fulminante universal, estenose e gangrena).^{1,2}

Mais de 90 % dos indivíduos com lesões isquémicas do cólon não iatrogénicas têm mais de 70 anos de idade, a grande maioria dos quais com patologia cardiovascular, nomeadamente aterosclerose.

No doente não idoso as causas são múltiplas, incluindo vasculite (lúpus eritematoso sistémico, periarterite nodosa), anemia de células falciformes, coagulopatias (deficiência de proteína C e S, resistência à proteína C activada, deficiência de antitrombina III) e corredores de longa distância² (Quadro I). As reacções adversas a medicamentos têm tam-

bém aqui o seu papel. Nestas destacamos as relacionadas com os derivados da cravagem do centeio, como é ilustrado no nosso caso.

Caso clínico

J. A. R., 49 anos, sexo masculino, raça caucasiana, mecânico, casado e residente em Semide (concelho de Miranda do Corvo) recorreu ao Serviço de Urgência em Maio de 2001 por lipotímia após início súbito de dor abdominal.

No dia em que recorreu ao Serviço de Urgência iniciou subitamente dor abdominal de intensidade moderada, tipo cólica, localizada aos quadrantes inferiores, sem irradiação, a que se seguiu lipotímia. Salientava duas dejeções de fezes líquidas (sem muco, pus ou sangue) em casa, após início da dor. Já no Hospital, teve três dejeções líquidas com sangue abundante vermelho vivo.

O doente referia início de cefaleias fronto-occipitais, bilaterais, acompanhadas de náuseas, vômitos e fotofobia, com início há cerca de uma semana, precedidas de aura (fotopsia), de intensidade moderada a severa, e incapacitantes para as actividades da vida diária. Em virtude da intensidade das cefaleias, o doente inicia, no mesmo dia, automedicação com

um derivado da ergotamina (Avamigran[®] - tartarato de ergotamina 0,750 mg + propifenazona 200 mg) na dose inicial de dois a três comprimidos por dia, aumentando progressivamente a posologia até cinco a seis comprimidos/dia, por ausência de resposta.

Nos antecedentes pessoais, era de salientar enxaqueca com aura há cerca de 21 anos, hipertensão arterial essencial diagnosticada há cerca de 4 meses e hiperplasia benigna da próstata. Sem antecedentes de qualquer outra patologia cardiovascular. Ausência de hábitos alcoólicos ou tabágicos. Ausência de alergias conhecidas. Além da medicação recente com a associação de ergotamina e propifenazona, tomava há algum tempo enalapril (10mg, oral, id) e mexazolam (1mg, oral, id). Nos antecedentes familiares era de salientar três familiares (uma irmã e dois filhos) directos com o diagnóstico de enxaqueca.

Ao exame objectivo apresentava-se consciente e orientado no tempo e no espaço, apirético e sem adenopatias palpáveis. A pele e as mucosas estavam coradas e hidratadas. Os pulsos radial, femoral, poplíteo e pedioso eram cheios, rítmicos e simétricos. A tensão arterial era de 120/70 mmHg e a auscultação cardíaca e pulmonar não evidenciou altera-

Quadro I – Causas de colite isquémica

<p>Trombose da artéria mesentérica inferior Embolização arterial Êmbolos de colesterol Insuficiência cardíaca ou disritmias Choque Volvo Hérnia estrangulada</p> <p>Vasculite periarterite nodosa por hepatite B LES artrite reumatóide arterite de Takayasu tromboangeíte obliterante</p> <p>Doenças hematológicas deficiência de proteína C e S anemia de células falciformes deficiência de antitrombina III</p> <p>Infecções Escherichia coli O157:H7 Angiostrongylus costaricensis Cytomegalovírus <i>Hepatite B</i>)</p> <p>Alergia Trauma Ruptura de gravidez ectópica Atletas de longa distância</p>	<p>Iatrogenia:</p> <p>1) Cirurgias aneurismectomia reconstrução aortoiliaca cirurgia ginecológica <i>bypass</i> do cólon aortografia lombar colectomia com obstrução da artéria mesentérica inferior colonoscopia enema de bário</p> <p>2) Fármacos anti-inflamatórios não esteróides digitálicos pseudoefedrina flutamida estrogéneos danazol vasopressina compostos de ouro psicotrópicos ergotamina triptanos metanfetamina paclitaxel interferon alfa cocaína</p>
---	--

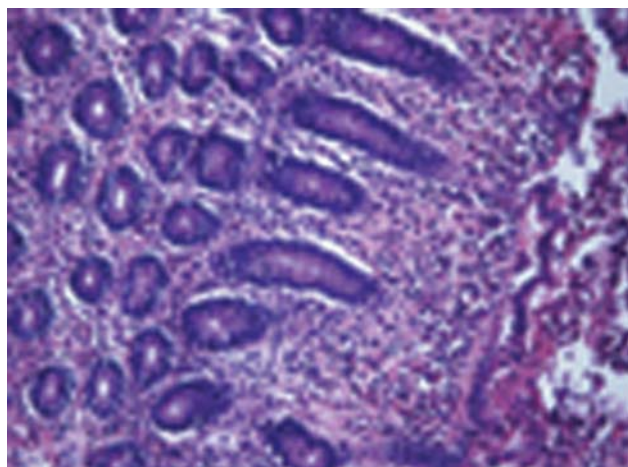


Fig. 1 – Biopsia do cólon – mucosa com áreas erodidas do epitélio superficial, lesões hemorrágicas, edema discreto da submucosa e infiltrado inflamatório constituído por polimorfonucleares neutrófilos e macrófagos com pigmento de hemossiderina (H&Ex 200).

ções. O exame abdominal revelou um abdómen normal à inspecção e dor à palpação profunda dos quadrantes inferiores, embora sem defesa. À percussão, timpanismo generalizado. Os ruídos peristálticos estavam presentes, com timbre normal mas de intensidade aumentada e, ao toque rectal, não se evidenciaram lesões perianais, o tónus esfíncteriano era normal, a próstata apresentava volume aumentado com consistência duro-elástica, sem evidência de massas palpáveis; o dedo da luva apresentava sangue vermelho vivo. O restante exame objectivo, incluindo o exame neurológico, não revelou alterações.

Os parâmetros laboratoriais bioquímicos e o hemograma são apresentados no *Quadro II*. A radiografia do abdómen sem preparação evidenciou apenas distensão gasosa do cólon e a ecografia abdominal mostrou um fígado discretamente hiper-reflectivo e rim direito com múltiplos pequenos quistos. Realizou electrocardiograma que se revelou normal. O exame parasitológico de fezes, a coprocultura e a pesquisa de toxina de *Clostridium difficile* foram negativos.

A colonoscopia, com progressão até ao transverso proximal, mostrou, distalmente ao transverso médio, intensa congestão e erosões. A inflamação limitou a progressão, tendo-se efectuado biopsias. A nível da transição recto-sigmóide apresentava lesões mais discretas. Os achados eram sugestivos de colite isquémica. A biopsia do cólon mostrou três retalhos de mucosa com áreas erodidas do epitélio superficial, lesões hemorrágicas, edema discreto da submucosa e infiltrado inflamatório discreto. As alterações observadas sugeriam isquemia transitória (*Fig. 1*).

Realizou-se esfregaço de sangue periférico que não mostrou alterações. Os produtos de degradação do fibrinogénio apresentavam-se discretamente elevados (1,7 micg/ml) e o

Quadro II – Colite isquémica e ergotamina – caso clínico: Dados Laboratoriais

	14/05/01	16/05/01
G.V. (T/L)	4.59	4.34
Hb (g/dl)	14	13.1
Leucócitos (G/L)	20000 (78,5 % neutrófilos)	14600
Plaquetas (G/L)	208	198
Na ⁺ (mmol/L)	137	141
K ⁺ (mmol/L)	3.8	4.2
Albumina (g/dl)	3.8	3.7
PCR (mg/dl)	0.6	0,7
LDH (U/L)	369	283
Amilasemia (U/L)	261	32
Amilasúria (U/L)	1408	151
Lipasemia (U/L)	24	

colesterol total (173 mg/dl) e triglicéridos (119 mg/dl) eram normais. A avaliação da actividade da antitrombina III (100 %), bem como da proteína C (120 %), proteína S-total (117 %) e proteína S-livre (113 %) eram normais. Apresentava o factor V de Leiden em heterozigotia (Arg/Gln) e os anticorpos antinucleares e anticitoplasma neutrófilos (cANCA e pANCA) negativos.

O doente foi colocado em pausa alimentar, tendo sido efectuada terapêutica conservadora com electrólitos endovenosos, analgesia (tramadol), messalazina rectal (4g, 2 id) e messalazina oral (500 mg, 2 id).

Durante o internamento, manteve, ainda, dejeções líquidas com sangue durante os primeiros três dias, embora com redução significativa da quantidade. Esteve sempre apirético e hemodinamicamente estável. Houve resolução progressiva da dor abdominal, tendo tido alta ao oitavo dia. Em avaliação posterior, efectuada em consulta externa cerca de um mês depois, o doente apresentava-se assintomático e negava qualquer alteração dos hábitos ou do trânsito intestinal ou das características das fezes. O exame objectivo não evidenciou alterações. Houve completa normalização do hemograma e a pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativa. Apesar de solicitada, o doente recusou realização de colonoscopia.

Discussão

Este caso vem reforçar a necessidade de o diagnóstico de colite isquémica ser colocado perante todo o doente que se apresente com um quadro de dor abdominal ligeira a moderada, geralmente localizada aos quadrantes inferiores (predominantemente à esquerda), e que, associadamente, apresente urgência em defecar ou fezes misturadas com sangue

vermelho vivo, dentro de 24 horas após início da dor.^{1,2} Por ter uma forma de apresentação muito inespecífica, necessita de um alto grau de suspeição clínica.¹ Deverão ser efectuados exames auxiliares de diagnóstico precocemente (radiologia e colonoscopia), de modo a estabelecer um diagnóstico o mais cedo possível, de forma a preconizar um cuidadoso *follow-up* com reconhecimento atempado de doença persistente.¹ Discute-se muito a existência dos chamados “marcadores de lesão isquémica”, nomeadamente o lactato, a lactato desidrogenase, a creatininafosfoquinase e a amilase séricos.¹ No entanto, por serem testes sem especificidade suficiente, e, geralmente, apenas surgirem aumentados quando já existe lesão grave ou evoluída, têm pouco interesse na prática clínica.¹

Perante a suspeita de colite isquémica, o diagnóstico diferencial deverá ser colocado com outras situações de potencial gravidade que poderão necessitar de intervenção urgente. Destacamos a isquémia mesentérica aguda, a colite infecciosa, a doença inflamatória intestinal, a colite pseudomembranosa, a diverticulite e as neoplasias.

Quando o exame físico não sugere gangrena ou perfuração, a abordagem terapêutica é expectante, com medidas de suporte (estabilização do doente, optimização da função cardíaca e pausa alimentar), administração de antibióticos e vigilância dos sinais que alertam para o aparecimento de doença complicada.^{1,2} Qualquer medicação que cause vasoconstricção mesentérica deve ser suspensa.² Nas situações mais graves, quer de isquémia mesentérica, quer de isquémia de outros territórios vasculares, deverá ser usada terapêutica vasodilatadora, nomeadamente o nitroprussiato de sódio.⁴ No entanto, o prognóstico é favorável na maioria dos casos,¹ desaparecendo os sintomas em 24 a 48 horas e atingindo-se a cura ao final de uma a duas semanas.

No indivíduo não idoso, apesar de menos frequente, é também um diagnóstico que deve ser considerado e, dentro das prováveis etiologias, deve ser sempre colocada a hipótese de iatrogenia, como é aliás sugerido pelo caso presente. Os fármacos descritos como capazes de provocar colite isquémica são: anti-inflamatórios não esteróides,⁵⁻⁹ pseudoefedrina,¹⁰⁻¹³ flutamida,¹⁴ estrogéneos,^{15,16} danazol,^{1,2,16} vasopressina,^{1,2} sais de ouro,^{1,2,3} paclitaxel,¹⁷ drogas psicotrópicas^{1,2} (amitriptilina, clorpromazina, entre outros), ergotamina,^{1-4,18-22} triptanos,^{19,23} metanfetamina,^{1,2} interferon alfa²⁴ e o abuso de cocaína². No nosso caso, havia abuso prévio de uma associação medicamentosa, um fármaco vasoconstrictor, tartrato de ergotamina e propifenazona. Relativamente a este último não existe qualquer referência na literatura internacional a eventos adversos de natureza isquémica. Aliás, a propifenazona, um derivado da pirazolona, apresenta um risco de hemorragia gastrointestinal semelhante ao do paracetamol.^{25,26} As reacções adversas mais frequentes com os derivados da pirazolona são as reacções cutâneas.²⁶

O fármaco implicado no nosso caso, a ergotamina, é um derivado da cravagem do centeio. Estes derivados constitu-

em os mais antigos bloqueadores adrenérgicos conhecidos. A primeira referência a intoxicações por estes compostos data de 600 a.C.. No entanto, a primeira referência a colite isquémica associada à ergotamina data de 1977.¹⁸ A ergotamina, ao apresentar efeitos farmacológicos importantes, mais precisamente estimulação do músculo liso, actividade simpaticolítica central e bloqueio a-adrenérgico periférico, condiciona vasoconstricção e hipertrofia do músculo liso das artérias mesentéricas. Além deste efeito local, promove ainda a vasoconstricção através da sua actuação a nível dos centros vasomotores medulares. Pode, assim, estar implicada em casos de enfarte agudo do miocárdio ou isquémia das extremidades inferiores. Pelos seus múltiplos efeitos a nível cardiovascular, está contra-indicada a sua utilização concomitante com anticoncepcionais orais. O clássico conhecimento do ergotismo (cefaleias, ulcerações perianais, fístulas recto-vaginais, estenoses rectais) tem também o mesmo mecanismo fisiopatológico. De uma maneira geral, podemos afirmar que os efeitos de todos os alcalóides do ergot resultam das suas acções como agonistas ou antagonistas parciais dos receptores adrenérgicos, dopaminérgicos e triptaminérgicos.¹⁹

Na revisão por nós efectuada, verificámos a existência de poucos casos publicados na literatura internacional com mecanismo fisiopatológico semelhante. Embora sejam frequentes as descrições com a utilização destes compostos por via rectal (efeito principalmente local), relativamente à sua utilização por via oral estas são escassas. Destacamos o caso de uma doente com doença de Crohn que apresentou colite isquémica ao tomar, simultaneamente, anticoncepcionais orais e um derivado da ergotamina,²⁰ e outro caso, em que uma doente, após tomar, durante vários anos, um derivado da ergotamina, desenvolveu necrose isquémica da parede gástrica.²¹ Além destes casos pontuais, destacamos uma casuística de sete casos de ergotismo gangrenoso, em doentes que tomavam ergotamina por automedicação (formulação oral).²²

No nosso caso, o doente apresentava o factor V de Leiden (Arg/Gln) em heterozigotia. Esta mutação tem uma frequência alélica de dois a 7% na população Europeia e foi observada em 20 a 50% dos doentes com doença venosa tromboembólica.²⁷ A resistência à proteína C activada (factor V de Leiden) é um estado hipercoagulável ou pré-trombótico actualmente englobado nas condições de trombofilia hereditária.²⁸ Entre cinco a 10% dos doentes heterozigotos irão apresentar um episódio trombótico em alguma fase da sua vida.^{27,28} A associação entre trombose venosa e a mutação do factor V de Leiden está bem estabelecida. No entanto, a sua relação com doença arterial apenas recentemente começou a ser analisada.²⁸ A anticoagulação de longa duração não está indicada para o portador da mutação que não apresenta doença complicada.²⁸

Na pesquisa efectuada não encontramos nenhuma associação entre este estado trombofílico e o aparecimento de

trombose arterial nos utilizadores de derivados de ergotamina. Salientamos apenas uma descrição de colite isquémica numa doente portadora desta mutação, mas que, associadamente, tomava anticoncepcionais há cerca de seis anos²⁹. Apesar de existir umnexo temporal forte com a ingestão do fármaco, não podemos negligenciar a trombofilia como possível cúmplice deste evento.

O nosso caso vem chamar a atenção para o facto de se utilizar um fármaco potencialmente perigoso como se duma substância inócua e banal se tratasse, muitas vezes em automedicação e em doses excessivas, como era aliás o nosso caso.

Esta reacção adversa foi notificada ao Núcleo de Farmacovigilância do Centro (INFARMED), tendo sido classificada como definitiva (certa), de acordo com a classificação usada pela OMS e adoptada pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância. A notificação é de extrema importância para a documentação destes casos.

Conclusões

A colite isquémica é um diagnóstico a considerar, mesmo no indivíduo não idoso, devendo sempre investigar-se o envolvimento de fármacos na sua etiologia. No entanto, deve-se ter sempre presente que o espectro de doenças associado com a colite isquémica é vasto. Assim, é extremamente importante que a uma alta suspeição clínica se alie a realização precoce de exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente de radiologia ou endoscopia, de modo que situações de extrema urgência sejam excluídas logo de início, como é o exemplo da isquémia mesentérica aguda.

Por outro lado, à medida que assistimos a um envelhecimento gradual da nossa população, é de esperar que o número de doentes com o diagnóstico de colite isquémica também aumente.

Podemos considerar, a título final, três pontos fundamentais na abordagem destes doentes: o diagnóstico precoce, a vigilância clínica apertada e o reconhecimento atempado de doença persistente.

Bibliografia

- Greenwald D, Brandt L. Colonic ischemia. *Clinical Reviews: The Colon, Inflammatory Bowel Disease, And Infectious Diseases* 1998;27(2): 122-128.
- Brandt L. Ischemic lesions of the bowel. In: *Gastrointestinal and Liver Disease 6th edition*. Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M (editors). W. B. Saunders Company 1999.
- Boley S, Schwartz S, Lash J et al. Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:53-60.
- Rogers D, Mansberger J. Gastrointestinal vascular ischemia caused by ergotamine. *Southern Medical Journal* 1989;82(8):1058-1059.
- Appu S, Thompson G. Gangrenous ischaemic colitis following non-steroidal anti-inflammatory drug overdose. *ANZ J Surg* 2001;71(11): 694-695.
- Yarze J. Ischaemic colitis and meloxicam. *Lancet* 2001;19;357 (9268):1619.
- Bechade D, Algayres J, Coutant G, Bili H, Desrame J, Daly J. Segmental non-gangrenous ischemic colitis during a non-steroidal anti-inflammatory treatment. *Rev Med Interne* 1999; 20(2):184-185.
- Garcia B, Ramaholimihaso F, Diebold M, Cadiot G, Thieffin G. Ischaemic colitis in a patient taking meloxicam. *Lancet* 2001 3;357(9257): 690.
- Carratu R, Parisi P, Agozzino A. Segmental ischemic colitis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol* 1993;16(1):31-34.
- Klestov A, Kubler P, Meulet J. Recurrent ischaemic colitis associated with pseudoephedrine use. *Intern Med J* 2001;31(3):195-196.
- Lichtenstein G, Yee N. Ischemic colitis associated with decongestant use. *Ann Intern med* 2000 18;132(8):682.
- Schneider R. Ischemic colitis caused by decongestant? *J Clin Gastroenterol* 1995;21(4):335-336.
- Dowd J, Bailey D, Moussa K, Nair S, Doyle R, Culpepper-Morgan J. Ischemic colitis associated with pseudoephedrine: four cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2430-2434.
- Barouk J, Doubremelle M, Faroux R, Schnee M, Lafargue J. Ischemic colitis after taking flutamide. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(10):841.
- Frossard J, Spahr L, Queneau P, Armenian B, Brundler M, Hadengue A. Ischemic colitis during pregnancy and contraceptive medication. *Digestion* 2001;64(2):125-127.
- Deana D, Dean P. Reversible ischemic colitis in young women. Association with oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol* 1995;19(4):454-462.
- Daniele B, Rossi G, Losito S, Gridelli C, De Bellis M. Ischemic colitis associated with paclitaxel. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(2):159-160.
- Stillman A, Weinberg M, Mast W, Palpant S. Ischemic bowel disease attributable to ergot. *Gastroenterology* 1977;72(6):1336-1337.
- Peroutka S. Fármacos eficazes no tratamento da enxaqueca. In: *As Bases Farmacológicas da terapêutica 9^a edição*. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Gilman A (editores). McGraw-Hill Interaericana Editores, 1996.
- Rutgeerts L, Ghillebert G, Drognee W, Tanghe W, Vuylsteke P et al. Ischemic colitis in a patient with Crohn's disease taking an oral contraceptive and an ergotamine alkaloid. *Acta Clinica Belgica* 1993;48:48-51.
- Papalampros L, Salakou S, Felekouras E, Scopa C, Tsamandas A, Bastounis E. Ischemic necrosis of gastric wall after long-term ergotamine pill abuse: case report and review of the literature. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46(5):981-984.
- Enriquez E, Rangel A, Velasco C, Basave M, Lopez-Rodriguez R. Ergotism by automedication. *Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico* 2000;70(6):603-608.
- Knudsen J, Friedman B, Chen M, Goldwasser J. Ischemic colitis and sumatriptan use. *Arch intern med* 1998;158(17):1946-1948.
- Tada H, Saitoh S, Nakagawa Y, Hirana H, Morimoto M, Shima T. Ischemic colitis during interferon-alpha treatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 1996;31(4):582-584.
- Laporte J, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet* 1991;337:85-89.
- Brogden R. Pyrazolone derivatives. *Drugs* 1986;32(4):60-70.
- Nabel E. Genomic medicine: cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349(1):60-72.
- Bick R, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability: congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998;82(3):409-448.
- Yee N, Guerry D, Lichtenstein G. Ischemic colitis associated with factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 2000 Apr 4;132(7):595-596.

