

## Casos clínicos

# SÍNDROME DE BUDD-CHIARI PRECIPITADO POR UNA MUTACIÓN DE METILENTETRAHIDROFOLATO- REDUCTASA QUE DEBUTÓ COMO DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA SOBRE UNA CIRROSIS

E. Martínez-Amate., J.F. Suárez-Crespo, M. Casado-Martín, G. Peláez-Díaz, M. González-Sánchez, J.L. Vega-Sáenz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

El síndrome de Budd-Chiari es una entidad poco frecuente que se define como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel donde ocurra este, pudiéndose localizarse desde las vénulas hepáticas hasta la entrada a la aurícula derecha. En nuestro medio, la causa más frecuente es un trastorno trombofílico subyacente, siendo los síndromes mieloproliferativos y los trastornos trombofílicos primarios los más involucrados. Entre estos últimos la hiperhomocisteinemia (congénita o adquirida) es una causa muy conocida pero poco habitual de trombofilia.

A continuación, presentamos un caso de una paciente de 34 años que ingresó en nuestro servicio por síndrome constitucional, anemia y ascitis de novo, siendo finalmente diagnosticada de cirrosis hepática causada por síndrome de Budd-Chiari precipitado por una mutación en la enzima metilentetrahidrofolato-reductasa.

### CORRESPONDENCIA

Eva Martínez Amate  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Torrecárdenas  
Paraje Torrecárdenas s/n.  
04009 Almería  
evamartinezamate@hotmail.com

## Observación clínica

Mujer de 34 años que consultó por aumento del perímetro abdominal y dolor leve en hipocondrio derecho de 24 horas de evolución. Además, refería que desde hacía 4 meses astenia, pérdida de más de 10 kg de peso e hiporexia, así como una anemia no filiada para la que estaba en tratamiento con Sulfato ferroso.

Como antecedentes personales destacaban una intervención quirúrgica por embarazo ectópico y otra por ligadura de trompas, siendo además fumadora de 1 paquete/día desde hacía unos 12 años. Negaba consumo de alcohol y realizar tratamiento médico habitual (no había usado anticonceptivos orales). Entre sus antecedentes familiares destacaba el fallecimiento de su padre a los 42 años por cirrosis hepática de etiología enólica.

En la exploración física llamaba la atención la presencia de palidez cutáneo-mucosa y arañas vasculares en zona preesternal (refería la paciente que de reciente instauración) sin que se apreciaran más estigmas de hepatopatía crónica ni de alcoholismo. En cuanto a la exploración abdominal, presentaba semiología ascítica compatible con ascitis grado II y hepatomegalia de 4 o 5 cm bajo reborde costal derecho, dura, homogénea y dolorosa a la palpación.

En las pruebas complementarias destacaba una hemoglobina (Hb) al ingreso de 6,3 g/dl; VCM: 79 fL, GGT:

↑ 66 U/L; FA: ↑168 U/L, siendo el resto del hemograma y coagulación normales. Todo el estudio etiológico de hepatopatía (serología de virus B, virus C, VIH, inmunoglobulinas, ceruloplasmina, alfa 1-antitripsina, autoanticuerpos, etc.) fue negativo. También fueron solicitados marcadores tumorales en los que sólo se objetivó una mínima elevación del Ca 125: ↑ 90,04 U/ml.

Asimismo se le realizó una ecografía-doppler abdominal donde se evidenció un hígado de estructura ecográfica tosca y heterogénea, con irregularidad de contornos y aumento del lóbulo caudado, líquido libre en cantidad moderada y vena porta, vena cava inferior y arteria hepática permeables con velocidades dentro del rango de la normalidad. Las venas suprahepáticas eran también permeables aunque con un trayecto anómalo del que partían dos estructuras vasculares que se unían distalmente sugiriendo dos vasos equivalentes a suprahepáticas media e izquierda. Asimismo, se observaba un bazo de 13 cm.

Ante estos hallazgos que sugerían un hígado cirrótico con signos de hipertensión portal, se decidió realizar gastroscopia, observándose varices esofágicas (2 pequeñas y una grande sin puntos rojos predictivos de sangrado en su superficie), gastropatía hipertensiva leve y bulboduodenitis erosiva.

Debido a la anemia microcítica y el síndrome constitucional que presentaba la paciente, se continuó con el estudio en busca de la existencia de una neoplasia aún no detectada, realizándosele colonoscopia que fue normal. Con tales fines fue también valorada por Ginecología que descartó neoplasia de mama, útero y ovario. El líquido ascítico mostró la presencia de 3780 hematíes, 330 leucocitos (10 PMN), unas proteínas totales: 1,60 g/dl y una citología con células inflamatorias, no existiendo células tumorales en el mismo. El estudio hematológico de la anemia mostró los siguientes datos: Hierro: ↓(18), Transferrina ↑(410), Ferritina (normal), índice de saturación ↓ (3,5), Receptor soluble transferrina ↑(2,49); Test de Coombs directo: negativo; Haptoglobina: normal; Vit B12: normal; Ácido fólico ↓(2,2 mg/dl). Existía anisocitosis y discreta policromasia, siendo el juicio clínico hematológico de: anemia ferropénica carencial.

Por último, se realizó TAC de abdomen con contraste intravenoso donde se confirmó la presencia de un hígado heterogéneo, parcheado, aumentado de tamaño con hipertrofia del lóbulo caudado, hallándose en esta técnica, la existencia de un trastorno obvio de la perfusión. Así se apreciaba una porta permeable pero no se visualizaban las venas suprahepáticas y la vena cava intrahepática se mostraba comprimida por la hipertrofia del lóbulo caudado. Tras estos datos, la paciente, fue diagnosticada de síndrome de Budd-Chiari de presentación crónica, con cirrosis e hipertensión portal, quedando pendiente filiar la causa de la trombosis de las venas suprahepáticas.

Tras comenzar con tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y de forma sintomática: diuréticos y trasfusión de dos concentrados de hematíes, la paciente mejoró notablemente de la clínica que motivo su

ingreso (ascitis y síndrome constitucional o probable síndrome anémico sobreañadido), siendo dada de alta asintomática y derivándola a la consulta de Hematología para estudio de probable trombofilia subyacente, así como revisión en consulta de Hepatología.

En su próximo control ambulatorio en consulta de Hepatología, la paciente no presentaba ascitis, habiendo respondido adecuadamente al tratamiento diurético. Aportaba informe de Hematología en el que se ponía de manifiesto como causa de hipercoagulabilidad: Hiperhomocisteinemia secundaria a homocigosis para la variante termolábil de metilentetrahidrofolato-reductasa exacerbada por un déficit carencial de folatos.

Actualmente, la paciente sigue controles semestrales para despistaje de lesiones ocupantes de espacio hepáticas (LOES) y evaluación de la función hepática, según protocolo para pacientes cirróticos, manteniendo una buena función hepática y sin episodios de complicaciones. Asimismo, recibe tratamiento anticoagulante de forma indefinida y suplementos vitamínicos bajo supervisión por el Servicio de Hematología.

## Discusión

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una entidad infrecuente, con predominio en mujeres entre 20 y 39 años (edad media de 35 años)<sup>1</sup>.

Existen múltiples definiciones de este síndrome debido en parte, a la dificultad de interpretar los escasos datos publicados como consecuencia de la infrecuencia de su diagnóstico. El concepto más aceptado actualmente es que se trata del conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción que puede localizarse (desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada a la aurícula derecha). La definición anterior excluye dos entidades que comparten muchas características clínicas y fisiopatológicas con el SBC: las enfermedades cardiológicas que dificultan el drenaje venoso y el síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad veno-oclusiva<sup>2</sup>.

La causa más frecuente en Asia y África es la obstrucción membranosa de la vena Cava inferior, sin embargo, en los países occidentales, son las alteraciones de la coagulabilidad (mutación del factor V de Leiden, Hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C y S, etc.) además de otras, sobre las que actúan factores precipitantes como el consumo de tabaco, el embarazo o el uso de anticonceptivos orales<sup>3</sup>.

En un estudio publicado en 2004, en Nueva Delhi, de 57 pacientes con síndrome de Budd-Chiari, en los que se estudiaron déficit genéticos en 29 de ellos, encontraron defectos protrombóticos innatos en 16 (28%). De los defectos encontrados, el más frecuente fue la mutación del Factor V de Leiden (17%), seguido de la deficiencia de la proteína C (12%)

y la deficiencia de la proteína S (4%). La heterocigosis para la mutación de la enzima MTHFR C677T fue detectada en 7 (24%). La deficiencia de Antitrombina III, la homocigosis para la mutación de la enzima MTHFR C677T y la mutación para la enzima G20210A no fue detectada en ningún paciente<sup>4</sup>.

En nuestro medio, los trastornos hematológicos son la causa más frecuente de trombosis de las venas hepáticas, en particular, la Policitemia rubra vera que puede explicar hasta el 50% de los casos. Además se detectan síndromes mieloproliferativos latentes cuando se utilizan técnicas de cultivo celular y genéticas. De hecho, los análisis cada vez más sofisticados que se utilizan para detectar estados de hipercoagulabilidad han disminuido los casos idiopáticos a < 10%.

La Hiperhomocisteinemia es una causa rara de hipercoagulabilidad. Es una patología que se define por el acúmulo de homocisteína (producido en el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial que es aportado por las proteínas de la dieta). Existen dos formas de hiperhomocisteinemia: congénita y adquirida<sup>5</sup>.

La causa más frecuente de homocisteinemia congénita es el defecto de la enzima cistationina beta-sintetasa cuyo gen se halla codificado en el cromosoma 213. Se han descrito varias mutaciones que se transmiten de forma autonómica recesiva. La incidencia del defecto homocigoto es mayor y oscila entre 1/70 y 1/2000. Se han descrito también defectos congénitos de las enzimas que intervienen en la remetilación de la homocisteína. Uno de ellos, la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, ha sido hallado por algunos autores en pacientes con hiperhomocisteinemia moderada con relativa frecuencia. Los sujetos homocigotos de esta variante tienen un requerimiento mayor de folatos para poder mantener los niveles de homocisteína dentro del rango normal. El caso que nos ocupa, presentaba esta variante genética asociada a un déficit de folatos carencial<sup>6</sup>.

Por otra parte, la causa más común de hiperhomocisteinemia adquirida es la carencia de folatos, vitamina B6 y/o B12.

Existen diferentes formas de presentación del Síndrome de Budd-Chiari: Asintomática (5%); Fulminante (5%); Aguda: (20 al 30 %); y, Subaguda o Crónica (40%)<sup>1</sup>. Esta última es la más frecuente, y evoluciona a lo largo de 3 a 6 meses. En esta forma de presentación, muchos de los pacientes ya tienen una cirrosis en el momento del diagnóstico y debutan con una complicación, como ocurrió con nuestra paciente. En los casos más avanzados puede existir un síndrome constitucional asociado<sup>4</sup>. Los datos clínicos y analíticos suelen ser inespecíficos, por lo que en la mayoría de los casos se llega al diagnóstico a partir de las pruebas de imagen. La ecografía Doppler constituye el gold estándar<sup>7</sup>.

El tratamiento consiste en tratar la causa subyacente, las complicaciones y la obstrucción al flujo (sólo en pacientes sintomáticos) con: TIPS; derivaciones portosistémicas quirúrgicas; o trasplante hepático<sup>8,9,10</sup>.

Antes de los años ochenta, la mortalidad de los casos no tratados alcanzaba el 90% a los 3,5 años. Con la introducción de las nuevas herramientas radiológicas y la mejora de los tratamientos médicos quirúrgicos y radiológicos, la supervivencia del síndrome ha mejorado significativamente.

El síndrome de Budd-Chiari, suele ser un diagnóstico infrecuente y difícil sospechar debido a la inespecificidad de su presentación. Dada su baja prevalencia, tampoco existen estudios prospectivos con evidencia científica suficiente que validen los algoritmos terapéuticos vigentes en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murad, SD, Valla DC, De Groen, PC, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 39:500-508.
2. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38:364-371.
3. Mateo J, Santamaria A, Borrel M, Souto JC, Fontcuberta J. Trombosis e hipercoagulabilidad. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrans JL, editores. *Hematología clínica*. 4.a ed. Madrid: Ediciones Harcourt, 2001; p. xxx-xxx.
4. Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121:844-847.
5. Metabolic derangement of methionine and folate metabolism in mice deficient in methionine synthase reductase. *Mol Genet Metab*. 2007 May; 91 (1):85-97. Epub 2007 Mar 21.
6. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and concentrations of methylmalonic acid and folate on plasma homocysteine and risk of coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 29:32-40. Epub 2009 Mar 13.
7. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-85.
8. Guías clínicas en el tratamiento del síndrome de Budd-Chiari. European Network for the Study of Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). En [http://www.aeeh.org/Budd\\_Chiari2.asp](http://www.aeeh.org/Budd_Chiari2.asp).
9. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006; 44:1308-1316.
10. Klein, AS. Management of Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2006; 12 (Suppl 2):S23-8.