

## Cartas al Director

### Síndrome de Budd-Chiari y mutación heterocigótica de la metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR)

---

*Palabras clave:* Budd-Chiari. MTHFR. Anticonceptivos.

*Key words:* Budd-Chiari. MTHFR. Contraceptives.

---

*Sr. Director:*

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una situación clínica que la mayoría de las veces obedece a una trombosis de la vena suprahepática. Su presentación puede ser aguda, a veces fulminante, o crónica. Se caracteriza por la aparición más o menos repentina de hepatomegalia, y ascites con un contenido en proteínas relativamente elevado.

El diagnóstico debe acompañarse a veces de estudio de factores protrombóticos.

Presentamos el caso de una mujer de 23 años, que acudió al servicio de urgencias en noviembre de 2000, con dispepsia y aumento progresivo del perímetro abdominal los últimos 15 días. Tomaba anticonceptivos orales desde hacía 1,5 años. Fumaba 5 cigarrillos diarios.

Al ingreso presentaba un hemograma normal, VSG 2 mm, colesterol 75 mg/dl, proteínas totales 4,7 g/dl, AST 39 UI/L, ALT 57 UI/L, GGT and fosfatasa alcalina normales. Función renal normal. Actividad de protrombina 30%. Hormonas tiroideas, alpha-1 antitripsina, cobre, ceruloplasmina y ferritina normales. Serologías VHA, VHB y VHC negativas. Ascitis: proteínas 2,67 g/dl, ADA normal, 800 hematíes y 40 leucocitos/mm<sup>3</sup>.

La endoscopia no detectó varices esofágicas. Ecografía abdominal: hepatomegalia con ecogenicidad heterogénea. Estudio Doppler: flujo portal mantenido, con ausencia del mismo en suprahepática. Una TAC abdominal también demostró un hígado muy aumentado de tamaño, con marcada distorsión del parénqui-

ma hepático, sobre todo a nivel del lóbulo izquierdo, ofreciendo un aspecto similar al de un tumor difuso. Por ello se realizó una laparoscopia, mostrando hígado agrandado y congestivo con biopsia que evidenció marcada congestión lobulillar, así como pérdida de hepatocitos, sobre todo a nivel centrolobulillar. Se llevó a cabo una angiografía de vena cava y suprahepática, que demostró la existencia de estenosis de cava inferior debida a compresión por el lóbulo caudado agrandado, pero con flujo mantenido y baja presión tanto por encima como por debajo de la estenosis (6 mmHg). Se detectó obstrucción de las venas suprahepáticas derecha y media, con estenosis relevante de la izquierda, donde la presión fue de 48 mmHg, con inversión del flujo portal.

La investigación sobre trombosis mostró la presencia de una mutación heterocigota del gen del enzima metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) (variante termolábil). Proteína C, S, t-PA (activador del plasminógeno), PAI-1 (inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno) estuvieron en el rango normal, y no se detectó factor V Leiden, anticuerpos antifosfolípido ni mutaciones del gen de la protrombina.

Dado que la situación clínica empeoró, se realizó trasplante hepático isogrupo en diciembre de 2000. El hígado mostró todos los hallazgos morfológicos del SBC. La evolución fue favorable después del trasplante con anticoagulación oral, y en la actualidad la paciente realiza una vida normal.

### Discusión

El SBC puede obedecer a múltiples causas (Tabla I). Actualmente la frecuencia de SBC idiopático ha descendido debido al diagnóstico de síndromes mieloproliferativos latentes y a la detección de nuevas situaciones trombofílicas. Numerosas investigaciones muestran que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad trombofílica, incluyendo la venosa (1). El incremento de homocisteína puede deberse a varios mecanismos, entre los cuales se encuentra un déficit de actividad del enzima involucrado en el metabolismo de este aminoácido, metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) que cataliza la remetilación de la homocisteína. Existe una mutación del gen de este enzima (C677T), denominada variante ter-

**Tabla I. Etiología del síndrome de Budd-Chiari**


---

— *Causas tromboticas*

1. *Trastornos mieloproliferativos*
  - Policitemia vera
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
  - Trombocitemia esencial
  - Mielofibrosis
2. *Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis*
  - Síndrome antifosfolípido
  - Déficit de proteína S
  - Déficit de proteína C
  - Factor V Leiden
  - Déficit de antitrombina III
  - Déficit de activador tisular del plasminógeno
  - Mutación del gen de la protrombina
  - Hiperhomocisteinemia
3. *Otras*
  - Anticonceptivos orales
  - Embarazo y postparto
  - Enfermedad de Behçet
  - Colitis ulcerosa
  - Enfermedades sistémicas
  - Colecistectomía laparoscópica
  - Enfermedad poliquística

— *Causas no tromboticas*

1. *Tumores*
  - Hepatocarcinoma
  - Carcinoma fibrolamelar
  - Carcinoma broncogénico
  - Leiomiomasarcoma
  - Leucemia
  - Carcinoma de células renales
  - Carcinoma suprarrenal
  - Rabdomiosarcoma
2. *Enfermedades infecciosas*
  - Hidatidosis
  - Filariasis

---

molábil, que presenta una menor actividad, que puede ocasionar una moderada hiperhomocisteinemia, especialmente en individuos con concentraciones de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub> en el límite bajo de la normalidad.

Las investigaciones encaminadas a demostrar una relación entre la mutación MTHFR C677T (1,2) y la predisposición a la trombosis, tanto arterial como venosa, muestran resultados con-

tradictorios. Algunos de ellos consideran que esta variante causa por sí misma hiperhomocisteinemia, pero sin riesgo de trombosis (3), mientras que otros mantienen que esta mutación se relaciona con trombosis venosa (4,5).

Debemos considerar otros factores de riesgo trombotico, tales como el uso de anticonceptivos orales, tabaco, embarazo, postparto, tumores, etc. Investigaciones recientes (6) han demostrado que la combinación de varios factores protromboticos favorecen la aparición de trombosis venosa, lo que puede ser aplicado al SBC. En nuestra paciente, que es heterocigota para la mutación de la MTHFR, aunque es un hecho frecuente en la población general, existe también el riesgo añadido de la toma de anticonceptivos orales.

Queremos hacer énfasis en la importancia de realizar un estudio lo más completo posible de factores protromboticos en este tipo de pacientes.

P. Fernández Orcajo, B. Monteagudo, G. Sánchez Antolín,  
R. E. Madrigal, P. Díez Redondo, M. R. Velicia y A. Caro-Patón

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

### Bibliografía

1. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Venous thromboembolic disease the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Tromb Haemost* 1999; 81: 506-10.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995; 10: 110-3.
3. Denninger M-H, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-91.
4. Zheng YZ, Tong J, Do XT, Pu XQ, Zhou BT. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *Br J Haematol* 2000; 109: 870-4.
5. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case– control study. *Br J Haematol* 2000; 111: 534-9.
6. Minnema MC, Janssen HL, Niermeijer P, de Man RA. Budd-Chiari syndrome: combination of genetic defects and the use of oral contraceptives leading to hypercoagulability. *J Hepatol* 2000; 33: 509-12.