

Síndrome de Budd-Chiari y Hemoglobinuria Paroxística nocturna

(Reporte de un caso)

Cordero, R.*
Feoli, E.**
Montero, C.*
Barrantes, A.*

La asociación de una diátesis trombótica con afectación de las venas porta y hepática, fue reportada en 1953 por Crosby en 51 necropsias de sujetos portadores de hemoglobinuria paroxística nocturna (1). Hallazgos similares habían sido descritos en autopsias por otros autores con trombosis de troncos venosos hepático y portal.

Sin embargo, en solamente 3 casos ha sido descrito en vida el síndrome de Budd-Chiari en pacientes con H.P.N.

Presentamos este caso con confirmación histológica y radiológica, que ilustra bien la asociación y su diagnóstico en vida, permitiendo así obtener interesantes conocimientos dentro de la fisiopatología y la mecánica de la corrección quirúrgica de hipertensión portal post-sinusoidal.

Reporte del caso.

Un paciente masculino, de 15 años de edad, vecino de Naranjo, fue internado por primera vez en el Hospital México, el 12 de noviembre de 1969, sin antecedentes familiares y personales de importancia, dando una historia de 6 meses de evolución de su padecimiento, con palidez y otros síntomas sugestivos de anemia, de desarrollo lento y progresivo, sin evidencia de sangrado o hemólisis.

Su ingreso fue motivado por un episodio reciente de fiebre leve, epistaxis ligera, dolor tipo cólico en el cuadrante abdominal superior derecho y exacerbación de los síntomas de anemia. El paciente presentó palidez intensa, mal estado general, temperatura de 38.5°C., taquicardia de 120/minuto, taquipnea de 36/minuto, escleras ligeramente amarillentas, sensibilidad difusa a la palpación del abdomen, esplenomegalia grado I dolorosa y una adenopatía axilar izquierda de 2 cm.

Exámenes de Laboratorio:

Hb. 3.3 g./dl., Hto. 13 cc%, reticulocitos 0.6% plaqueta 60.000/mm³; leucocitos 5.300/mm³ con 59 linfocitos. 8 bandas. 31 polimorfonucleares y 2 eosinófilos, VES (Westergreen) 165 y de 137 mm/1 h., fosfatasa alcalina 8.1 U. Bodansky. Una médula ósea de difícil interpretación con depresión de la serie megacariocítica, baja producción

* Servicio de Hematología, Sección de Medicina Hospital México, Centro de Docencia e Investigación, C.C.S.S. Facultad de medicina, Universidad de Costa Rica.
** Servicio de Cirugía, Hospital México, C.C.S.S.

de plaquetas con elementos polimorfonucleares y escasos reticulocitos, 29% de linfocitos, 13% de células plasmáticas "atípicas". Una biopsia de la adenopatía axilar fue reportada como "linfadenitis crónica inespecífica" y una biopsia hepática sin patología.

Con diagnóstico citológico por aspiración de reticulosarcoma de la adenopatía axilar, se inició terapéutica de dos semanas con 1 mg. de Vincristina, 600 mg. de Ciclofosfamida I.V. los días 1°, 7° y 60 mg. de Prednisona oral diariamente junto con transfusión de 5 unidades de glóbulos rojos empacados, obteniendo una mejoría significativa de sus condiciones generales. Se le dio de alta 21 días más tarde.

Del 7 al 16 de enero de 1970 fue internado por infección de la cicatriz quirúrgica axilar. En esta ocasión se observó persistencia de la trombocitopenia, con 64.000 plaquetas/mm³ y VES. de 50 mm/1 h. (Westergreen). Una revaloración de tres médulas óseas llevó al diagnóstico de anemia megaloblastoide de etiología desconocida y se dio tratamiento con vitamina B₁₂ y ácido fólico, a pesar de un test de Schilling normal.

Ingresó de nuevo del 16 de febrero al 7 de marzo de 1970, por anemia severa y dando historia de 15 días de fiebre, escalofríos, coluria e ictericia progresiva. Al examen físico se encontró hepatomegalia a 6 cms. del reborde costal, e ictericia con esplenomegalia grado I. Bilirrubina total de 1.6 mg/dl, con una directa de 0.1 mg/dl. Tiempo de protrombina de 100%, fosfatasa alcalina de 7.6 U. Bodansky, Hb. 7.6 g/dl, Hto. 24 cc%, reticulocitos 5%, plaquetas 47.000/mm³ y leucocitos 3.500/mm³ con 52% de linfocitos.

Hemoglobinuria y hemosiderinuria fueron positivas, con hemoglobina plasmática superior a 12 mg/dl. El test de HAM (hemólisis ácida) fue positivo y la sobrevida eritrocitaria con Cr. 51 de 6.7 días sin hiperesplenismo. El paciente fue transfundido con 3 unidades de glóbulos empacados, y se dio salida con agentes anabólicos orales, en mejores condiciones y con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

Durante el resto de 1970 y todo el año 1971 el paciente con terapia anabolizante estuvo muy bien, solamente con coluria ocasional, principalmente en las mañanas y

hemoglobina oscilante entre 9 y 11.5 g/dl reticulocitos 4-5%, plaquetas de 90.000 a 120.000/mm³. No se palpó esplenomegalia durante este período.

Ingresó nuevamente el 30 de enero de 1972, con historia de 7 días de ictericia, coluria, crecimiento rápido del abdomen y dolor en cuadrante superior derecho. La gran cantidad de líquido ascítico dificultó al inicio apreciar la gran hepatomegalia firme, de predominio en el lóbulo izquierdo. Se diagnosticó como trombosis de vena hepática, basado en el cuadro clínico. La biopsia hepática mostró congestión y necrosis centrolobulillar con áreas de fibrosis. Fue tratado con 2 unidades de sangre total y 6 unidades de plasma fresco, dieta hiposódica. Furosemida, Espironolactona y paracentesis. Se notó progreso rápido en la mejoría de su condición general y reducción de su ascitis. Se le dio salida el 16 de marzo de 1972 con el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con trombosis parcial de la vena hepática.

El último ingreso al Hospital fue el 3 de mayo de 1972, por los mismos síntomas, esta vez mucho más acentuados y con presencia de circulación venosa colateral superficial del abdomen y parte inferior del tórax; sin embargo, no hubo edema de extremidades inferiores. Se reinició la misma terapia más anticoagulación con heparina, y el paciente desarrolló 48 horas después hematemesis por lo que se suspendió la anticoagulación y hubo aumento de la ascitis y la hepatomegalia. La bilirrubina total osciló de 14.6 mg/dl. a 9 mg/dl. y de 5.55 mg/dl. a 2.3 mg/dl., la bilirrubina directa manteniendo 3.2 g/dl. de albúmina y 3 g/dl. de globulina con SGO-T. de 88 y SGP-T. de 18 u. Se llevó a cabo una cateterización de vena hepática y se obtuvo una presión de la misma de 320 mm. de agua, mientras que en la vena cava se obtuvo una lectura de 20 mm. de agua. Una venografía de la vena hepática y de la vena cava inferior confirmó el diagnóstico clínico sin compromiso de la vena cava inferior.

El estudio radiológico que señala los típicos hallazgos de venografía hepática, en este caso de trombosis incompleta del sistema, fue desafortunadamente extraviado en el departamento de Rayos X de nuestro Hospital.

El paciente fue operado el 9 de junio de 1972, encontrándose en la laparatomía a través de una gran incisión transversal en los cuadrantes superiores abdominales, dos y medio litros de líquido ascítico y congestión hepática con intensa circulación venosa colateral en el ligamento redondo y espacio retroperitoneal, con presión portal de 380 mm. de agua y presión de vena cava inferior de 230 mm. de agua. En la portografía operatoria: oclusión del tronco intrahepático portal y una vena esplénica pequeña.

No fue posible construir una derivación látero-lateral porto cava porque un gran lóbulo cuadrado del hígado se interponía entre la vena porta y la vena cava. Por lo tanto, se hizo una derivación mesentérico-cava con un gradiente de presión de 150 mm. de agua y un tamaño de 2 cms.

Inicialmente el paciente estuvo bien, e incluso desapareció el dolor del cuadrante superior derecho, que en los últimos días del período preoperatorio requirió fuertes dosis de analgésicos para que cediera: del mismo modo, la ascitis y la esplenomegalia disminuyeron gradualmente igual que la circulación colateral.

Considerando la diátesis trombótica de estos pacientes, y que desde el cuarto día postoperatorio el paciente desarrolló una severa crisis hemolítica, se inició anticoagulación con heparina, que se complicó con hematemesis y epistaxis. A pesar de que la dosis de heparina se redujo, el sangrado continuó, lo que obligó a suspender la droga. De inmediato el paciente presentó súbitamente distensión abdominal, ascitis, circulación venosa colateral, insuficiencia renal aguda y muerte en el 14° día postoperatorio, manteniéndose relativamente lúcido hasta el final.

La autopsia demostró, en cavidad abdominal, la presencia de 1.700 ml. de líquido citrino, peritoneo con exudado fibrinoso verdoso, alrededor del área de la flexura hepática. Estómago distendido con atrofia de los pliegues de la mucosa, presentando hemorragias petequiales y múltiples ulceraciones agudas pequeñas. El intestino grueso en el área de la flexura hepática estaba circunscribiendo un absceso subhepático pequeño, bien localizado, incluyendo también parte del colon transverso y ascendente. El intestino delgado tenía paredes endurecidas y edema-

tosas, mucosa congestiva y hemorrágica y la serosa cianótica con escaso exudado fibrinoso, que histológicamente mostró necrosis hemorrágica. Los vasos mesentéricos con trombosis reciente extensa de la vena mesentérica superior, extendiéndose distalmente mucho más allá del área de la anastomosis, que también estaba ocupada por trombosis recientes, produciendo completa oclusión. La vena cava inferior estaba libre.

Discusión.

El Síndrome de Budd-Chiari es una entidad de evolución rápidamente fatal. Los análisis de Parker de 134 casos muestran supervivencia de menos de un mes en el grupo de 26 casos agudos; de unos pocos meses a un año en el grupo de 75 casos subagudos y de 1 a 3 años en el grupo de los casos crónicos. (6).

Muchos estudios han demostrado que la ascitis en esta condición se debe a obstrucción venosa entre otros factores. En el caso de ascitis intratable en los cirróticos, el enorme aumento de presión sinusoidal intrahepática, lleva a un aumento del flujo linfático hepático y extravasación de esta linfa, produciendo ascitis por escape a través de la superficie del hígado, cuando se excede la capacidad de reabsorción del peritoneo. (1, 2). El aumento en la congestión hepática produce daño de las células hepáticas como se ilustra por los típicos hallazgos de la biopsia hepática con congestión centrolobulillar y sinusoides distendidos llenos de eritrocitos y los cordones hepáticos adyacentes notablemente angostos, con áreas de células hepáticas necrosadas, reemplazadas por hemorragia focal, y los espacios porta con infiltrado crónico de células inflamatorias y fibrosis. Tarde o temprano, si el paciente logra vivir el tiempo suficiente, el proceso llega a la destrucción irregular del parénquima con subsecuente fibrosis, regeneración y cirrosis, con una pérdida más o menos completa de la arquitectura lobulillar. (5).

Es interesante que solamente el 30% de los casos de Budd-Chiari desarrollan esplenomegalia y que excepcionalmente se notan várices eofágicas. Esto posiblemente es debido a su rápida evolución, que no permite el desarrollo de circulación colateral, al extremo que en casos agudos, la vena porta, teniendo insuficiencias colaterales de vacia-

miento, puede trombosarse, causando en algunos casos infartos intestinales.

Por el contrario, en la cirrosis, el mayor tiempo de evolución de la hipertensión portal sí permite el desarrollo de una rica circulación colateral extrahepática y por tanto las várices esofágicas y esplenomegalia congestiva, ocurren con más facilidad.

La hemoglobinuria paroxística nocturna está entre las condiciones patológicas que favorecen el desarrollo del síndrome de Budd-Chiari. Hasta 1961 se especuló mucho sobre la causa de este estado de hipercoagulabilidad. Luego Bradlow, mostró que anormalmente gran cantidad de material tromboplástico es liberado cuando los glóbulos rojos son lisados, y en 1963, Newcomb y Gardner mostraron que la generación de trombina estaba aumentada. Otra evidencia dada por la prolongación de la lisis de euglobulina, indica una disminución de la fibrinólisis en estos pacientes (6).

Por otro lado, mucho se ha avanzado en el diagnóstico en vida del Síndrome de Budd-Chiari por medio de la venografía hepática, como lo demostraron los estudios de Clain y Drell (3,7). Nuestro caso ilustra bien este punto, el cual muestra la estenosis de los troncos de las venas hepáticas, que incluye en forma difusa la vena porta y a la vena hepática. Ambas aparecen como ramas truncadas con ausencia de opacidad periférica, o con defectos de llenado demostrables por venografía hepática y portografía retrógrada. (1, 2).

Es interesante notar que siempre que se observa asociación de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, el diagnóstico se caracteriza por los hallazgos concomitantes de una coagulación intravascular diseminada crónica. (6). Esto fue evidente en nuestro caso, pues la trombocitopenia y el fibrinógeno aumentaron marcadamente después de la terapia anticoagulante con heparina.

Un diagnóstico acertado permite al cirujano considerar con mejores posibilidades de éxito, la corrección quirúrgica de esta entidad en aquellos casos en los cuales la vena cava no está involucrada. El grupo de casos crónicos está frecuentemente asociado con obstrucción de la vena cava y la posibilidad de reparar quirúrgicamente los casos cróni-

cos, depende del éxito de procedimientos quirúrgicos complejos, como una derivación del sistema porta al atrio derecho o el abordaje directo resecano la obstrucción membranosa de la cava inferior supradiafragmática y de las venas hepáticas. (4). La variedad subaguda, que es más frecuente, a veces deja libre a la vena cava y este grupo se corrige con procedimientos más simples como una derivación porto-sistemática que puede crear un nuevo afluyente de la circulación hepática (5), objetivo que puede ser alcanzado por una derivación que no interrumpa el diámetro transversal de la vena porta.

El estudio de presión de la vena porta ocluida, ha mostrado que su aumento es debido a la severidad de la resistencia del tracto de salida y al aumento del flujo de la arteria hepática, pero no necesariamente este aumento invierte el sentido del flujo hepático convirtiendo a la vena porta en el tracto de salida; la circulación hepatopeta puede ser demostrada por esplenografía en cirróticos con enfermedad veno-oclusiva severa. Sin embargo, la ascitis refractaria del cirrótico puede ser aliviada por descompresión hepática con una derivación látero-lateral porto-cava. El flujo hepatofuga del hígado a través de la derivación puede ser demostrado, tanto por flebografía y mediciones transoperatorias del flujo, como también por evidencia clínica indirecta en pacientes postoperatorios. No obstante, la falla de la derivación término-lateral, para controlar la ascitis en el Síndrome de Budd-Chiari, sugiere que en pacientes con severa obstrucción del flujo de salida, se requiere la descompresión hepática para controlar la ascitis. (1).

Nuestro caso ilustra esto, ya que cuando el circuito se realizó, la mejoría fue notable. Aunque dependa de la severidad del bloqueo del flujo de salida, una derivación mesentérico-cava funcionará como una látero-lateral porto-cava, porque deja intacto el diámetro transversal de la vena porta. La sangre que fluye a través de una derivación mesentérico-cava está limitada solamente por la velocidad del flujo, anterógrado y retrógrado, en las dos secciones de la vena mesentérica superior. En la mayoría de los casos, las áreas combinadas, seccionadas transversalmente de la vena mesentérica superior proximal y distal a la anastomosis, pueden determinarse más o menos igual al área de sección transversal de

la vena cava.

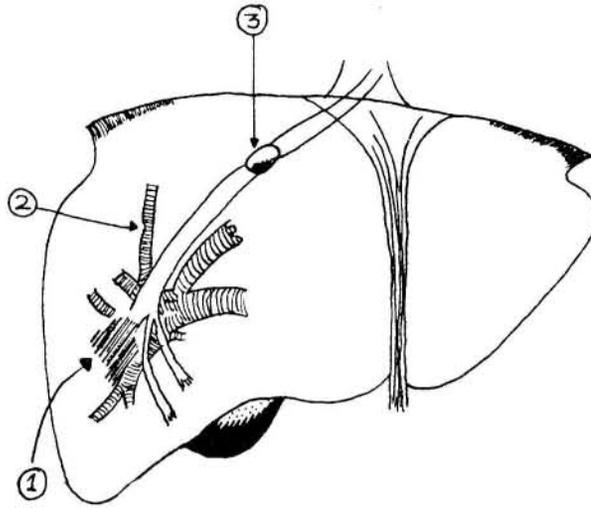
Quizá nuestro caso visto más temprano en el curso de la enfermedad, pudo haber dado diferentes resultados. La operación no fue hecha sino tres meses después de que el paciente presentara los primeros signos sugiriendo oclusión de las venas hepáticas. Cabe el interrogante de si un "circuito látero-lateral porto-cava" pudo ser posible con los primeros signos y si mejores condiciones del parénquima hepático hubiesen permitido que el paciente resistiera mejor la terapia de anticoagulación.

Este es, a nuestro conocimiento, el primer caso reportado de síndrome de Budd-Chiari causado por hemoglobinuria paroxística nocturna, en el cual se intentó la corrección quirúrgica. Se encontraron grandes dificultades técnicas, aparte del hecho de que la enfermedad en este paciente pareció seguir un curso sombrío; sin embargo, con mejor conciencia de esta asociación y mejores posibilidades de diagnóstico del disturbio durante la vida, es posible que la corrección quirúrgica puede alcanzarse con una derivación látero-lateral porto cava, cuando la vena cava no está comprometida.

BIBLIOGRAFIA

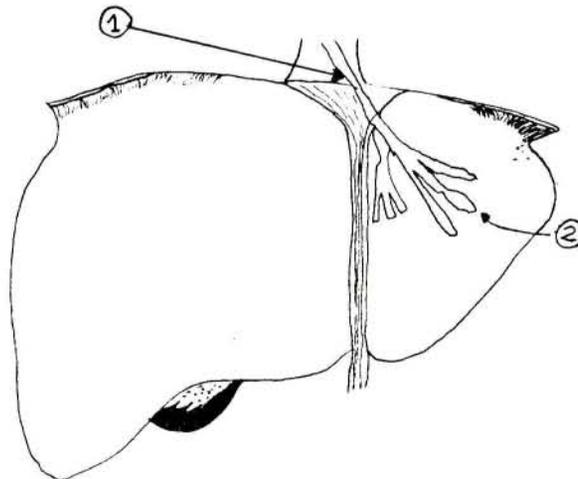
- 1.- BRITTON, R.C.: The hepatic outflow tract and ascitis. *Amer. J. of Gastroenter.* 44:443, 1965.
- 2.- BRITTON, R.C.; Brown, C.H.; SHIREY, P.K.: Intrahepatic veno-occlusive disease in cirrhosis with chronic ascitis. *Ann. Surg.* 158: 370, 1963.
- 3.- CLAIN, D.; FERSTON, J.; KREEL, L.; SHERLOCK, S.: Clinical diagnosis of the Budd-Chiari Syndrome. *Am. J. Med.* 43:554, 1967.
- 4.- DAMANIAN, A.V.: The Budd-Chiari Syndrome. A new method in the surgical treatment of the disease. *Ann. Thorac. Surg.* 12:79, 1971.
- 5.- ERLICK, D. et al: Surgical cure of primary hepatic vein occlusion Syndrome by sideto side porto-cava shunt.
- 6.- HORLER, A.R.; SHAW, M.T.; THOMPSON, R.B.: Budd-Chiari syndrome as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Postgr. Med.* 46:618, 1970.
- 7.- KREEL, L. et al: Vascular radiology in the Budd-Chiari Syndrome. *Br. J. Radiol.* 40:755, 1967.
- 8.- NOBLE, M.J.: Hepatic vein thrombosis complicating polycitemia vera. *Arch. Med.* 120:105, 1967.
- 9.- PRICE, J.: The significance and limitations of operative hemodynamic in portal hypertension. *Arch. Sur.* 95:843, 1967.
- 10.- VORHEES, A.B.; BLAKEMORE, A.H.: Clinical experience with the superior mesenteric vein inferior vena caval shunt in the treatment of portal hypertension. *Surgery* 51:35, 1962.
- 11.- WARREN, W.D.; RESTREPO, J.E.; RESS, J.C.; MULLER, W.H.: The importance of hemodynamic studies in management of portal hypertension. *Ann. Surg.* 158:387, 1963.

Figura 1



Representación de los hallazgos radiológicos de la venografía hepática derecha. La vena hepática derecha se llenó sin dificultad. 1) Llenado sinusoidal. 2) Llenado retrógrado del sistema porta, donde aparecen los vasos periféricos como ramas truncadas y con defectos de llenado. 3) Gran defecto de llenado en la vena hepática principal que por lo demás muestra un contorno irregular.

Figura 2



Representación de los hallazgos radiológicos de la venografía hepática izda. La vena hepática izquierda se llenó con dificultad; 1) El tronco principal presenta irregularidades en su contorno y áreas claras de estenosis. 2) Deficiente llenado periférico donde son evidentes las ramas truncadas. No se logró el llenado sinusoidal y la portografía retrógrada.