

Enfermedad celíaca y síndrome de Budd-Chiari: una asociación infrecuente

M.L. Manzano, C. Garfia, J. Manzanares*, P. Urruzuno*, C. Yela, G. Castellano y J.A. Solís

Servicios de Medicina de Aparato Digestivo y *Pediatria. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

La enfermedad celíaca puede presentar una enorme heterogeneidad clínica y se asocia con una frecuencia superior a la normal con una serie de enfermedades intestinales y extraintestinales, mediadas inmunológicamente o no. Presentamos un paciente diagnosticado de enfermedad celíaca y de un síndrome de Budd-Chiari, este último con una etiología desconocida. Esta asociación sólo se ha descrito previamente en casos aislados del norte de África. La aparición de este caso en España hace poco probable que la coexistencia de ambos procesos en un mismo paciente sea debida a factores ambientales o geográficos.

CELIAC DISEASE AND BUDD-CHIARI SYNDROME: AN UNCOMMON ASSOCIATION

Celiac disease can present great clinical heterogeneity. Its association with a series of intestinal and non-intestinal diseases, whether immunologically mediated or otherwise, presents a higher than normal frequency. We present a patient with celiac disease and Budd-Chiari syndrome of unknown cause. This association has previously been described only in isolated cases in northern Africa. The appearance of this case in Spain reveals that the coexistence of both processes in a single patient is unlikely to be due to environmental or geographical factors.

La enfermedad celíaca (EC) o enteropatía sensible al gluten es un proceso crónico en el que existe una lesión característica, aunque no específica, de la mucosa del intestino delgado (atrofia de las vellosidades e hipertrofia de criptas), que provoca una malabsorción de nutrientes y mejora con la retirada del gluten de la dieta¹. Está demostrado que la gliadina del gluten es la causante de la lesión mucosa, pero el mecanismo patogénico se desconoce, y se han implicado distintos factores genéticos, inmunoló-

gicos y ambientales como posibles contribuyentes². La EC se ha descrito con más frecuencia en la raza blanca, y es rara en África, China y Japón³. La prevalencia de la enfermedad en Europa oscila según los diferentes países entre un 1/300 y un 1/1.000, y se ha observado un incremento significativo en las últimas 2 décadas. Ello se debe fundamentalmente al aumento del número de pacientes diagnosticados con formas subclínicas de EC, ya que, principalmente en el adulto, el modo de manifestación de la enfermedad es muy variable, y es probable que en el momento del diagnóstico puedan estar ausentes los síntomas claramente digestivos. No obstante, la asociación con una variedad de procesos intestinales y extraintestinales, de base autoinmune o no, como la diabetes mellitus tipo 1, las enfermedades tiroideas, la deficiencia de IgA, el lupus eritematoso sistémico, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria, pueden alertar al médico sobre la existencia de una EC⁴.

Presentamos a un paciente diagnosticado de EC y de un síndrome de Budd-Chiari; esta asociación es infrecuente y sólo ha sido descrita en casos aislados del norte de África⁵.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 14 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, que ingresó por dolor abdominal, diarrea, pérdida ponderal progresiva y distensión abdominal de 2 meses de evolución. En la exploración física presentaba un hábito asténico, la auscultación cardiopulmonar era normal y el abdomen aparecía globuloso, con presencia de circulación colateral, hepatomegalia de 2 cm y matidez en flancos. En la analítica destacaba una leve hipertransaminasemia (AST: 57 U/l, ALT: 49 U/l) y GGT: 95 U/l, y el resto de parámetros bioquímicos y hematológicos estaban en rango normal. El proteinograma y la dosificación de inmunoglobulinas fueron normales. El estudio de coagulación reveló una actividad de protrombina del 70%, un tiempo de cefalina de 31 s (control, 29 s), un fibrinógeno de 309 mg/dl, un recuento de plaquetas de 152.000/l, y la dosificación de factores de la coagulación fue: F V, 68%; F II, 60%; F VII, 25%; F X, 51%, resto dentro de rango normal. Los anticuerpos antinucleares (ANA), anti-ADN, ENA y anti-Ro fueron negativos. La serología de los virus de la hepatitis B, C, y de otros virus hepatotropos fue negativa, y se descartaron otras causas de hepatopatía (estudios metabólico y autoinmune normales). Se practicó un estudio fecal: grasas, 35,40 g/24 h (normal < 6 g); quimotripsina, 1,36 mg/g, test de D-xilosa (con 14 g de D-xilosa), 11,6 mg/100; ionotest, 34 mEq; anticuerpos antigliadina IgA e IgG elevados y anticuerpos antiendomiso positivos a título de 1/320. La endoscopia digestiva alta puso de manifiesto varices esofágicas de grado II, y en la biopsia intestinal apareció atrofia intensa de las vellosidades, con infiltrado inflamatorio en la lámina propia, compatible con EC. Un estudio de HLA evidenció A30 B13 Cw6 BW4 DR7 DRw53 DQw2/A3 Bw62 Cw3 Bw6 DR3 DRw52

Correspondencia: Dra. M.L. Manzano Alonso.
Seseña, 93, 5.º A. 28024 Madrid.

Recibido el 19-4-2001; aceptado para su publicación el 10-7-2001.

DQw2. En la ecografía-Doppler abdominal no se visualizaban las venas suprahepáticas, y se observó ascitis y circulación colateral. Mediante cavografía se confirmó la ausencia de relleno de las venas suprahepáticas. Los hallazgos histológicos en la biopsia hepática de dilatación sinusoidal y fibrosis difusa apoyaron el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari. Se practicó un estudio de médula ósea que descartó la existencia de un síndrome mieloproliferativo subyacente, y no se demostraron trastornos trombofílicos: anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina negativos; proteínas C y S, antitrombina III y plasminógeno dentro de la normalidad; factor V de Leiden normal y ausencia de mutación del gen de la protrombina.

Con los diagnósticos de EC y síndrome de Budd-Chiari el paciente inició una dieta sin gluten, y se trató quirúrgicamente la hipertensión portal mediante una derivación mesoileal. En el seguimiento evolutivo del paciente se ha comprobado la normalización de las lesiones histológicas intestinales y el control de la ascitis, sin recidiva posterior de ésta, así como la desaparición de las varices esofágicas.

DISCUSIÓN

Los síntomas clásicos de la EC son la diarrea, la pérdida de peso, la distensión abdominal, el malestar general, y en algunos casos la desnutrición importante. Sin embargo, estos síntomas son cada vez más infrecuentes, principalmente en el adulto, y el modo de presentación de la enfermedad es muy variable. En el momento del diagnóstico, no más del 25% de los pacientes adultos se presenta con diarrea y pérdida de peso, y el resto tiene síntomas abdominales vagos o bien síntomas extraintestinales: constitucionales o metabólicos, neurológicos, o alteraciones psiquiátricas (depresión), sin sintomatología gastrointestinal⁶. Por tal variabilidad, el espectro de la sensibilidad al gluten se compara con un iceberg, en cuya punta se situaría la EC activa o sintomática, y en sentido descendente la EC asintomática, subclínica o silente y la EC latente⁷.

Por otra parte, en la actualidad está bien documentado que la EC se asocia con una frecuencia mayor de la normal con otras enfermedades, de base autoinmune o no, alguna de ellas autoalérgicas y otras de etiología específica. Collin y Mäki⁸ dividen las enfermedades asociadas a la EC en tres grupos en función de que la asociación sea firme (avalada por numerosos estudios), probable (avalada por bastantes estudios) o posible (avalada por algunos estudios). Entre las que existe una firme asociación se encuentran la dermatitis herpetiforme, la diabetes mellitus tipo 1 y el déficit de IgA; la asociación es probable con las enfermedades tiroideas autoinmunes, el asma y la atopia, la epilepsia con calcificaciones cerebrales y el síndrome de Sjögren; la asociación es posible con la enfermedad de Addison, la demencia, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirrosis biliar primaria y otras enfermedades hepáticas crónicas, la insuficiencia pancreática, la artritis reumatoide y otras conectivopatías.

El paciente que presentamos comenzó con una clínica intestinal clásica de diarrea y pérdida de peso, y además presentaba datos de hipertensión portal con ascitis, y fue diagnosticado de EC y de síndrome de Budd-Chiari mediante las pruebas complementarias.

El síndrome de Budd-Chiari consiste en la obstrucción parcial o total del drenaje venoso hepático. En la mayoría de las ocasiones, esta obstrucción es debida a la trombosis de las venas suprahepáticas, en el contexto de trastornos trombofílicos (síndrome antifosfolípido, déficit de proteína C y S, déficit de antitrombina III, etc.)⁹, enfer-

medades mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna. Más excepcionalmente, la dificultad al drenaje venoso es consecuencia de la presencia de membranas en la vena cava inferior, de lesiones traumáticas, o de la compresión venosa por lesiones ocupantes de espacio, tumorales o infecciosas¹⁰. El síndrome de Budd-Chiari puede presentarse durante el embarazo y en el posparto, y parece que los anticonceptivos orales podrían ejercer un papel como coadyuvantes al desarrollo de trombosis de las venas suprahepáticas¹¹. Se han descrito casos esporádicos asociados con enfermedad de Behcet y con la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, en la actualidad no es posible filiar la etiología de este síndrome hasta en un 10% de los casos, que se consideran idiopáticos^{12,13}.

El síndrome de Budd-Chiari no es una entidad asociada a la EC, pero sí se han comunicado casos aislados en pacientes del norte de África⁵, donde además son infrecuentes ambas enfermedades. Entre las causas o los procesos predisponentes al síndrome de Budd-Chiari no se encuentra la EC. En el paciente que presentamos desconocemos la etiología de este síndrome, y entra a formar parte, por tanto, de los casos denominados idiopáticos.

En la EC se produce una serie de alteraciones en los parámetros de la coagulación que podrían contribuir a la trombosis de las venas suprahepáticas: puede existir trombocitosis en grado variable; la malabsorción de vitamina K en el íleon terminal da lugar a un descenso en la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, entre los que se encuentran las proteínas C y S, y los déficit de estas proteínas, como se ha mencionado previamente⁹, son causa bien conocida de síndrome de Budd-Chiari. No obstante, la deficiente producción de factores dependientes de la vitamina K generalmente se traduce en diátesis hemorrágica (epistaxis, gingivorragias), que a veces constituyen la manifestación inicial y única de la EC, mientras que no se ha comunicado la existencia de fenómenos trombóticos en ningún lugar en estos pacientes sin otra causa subyacente que lo pueda justificar^{14,15}. Además, debemos considerar que estas alteraciones hematológicas son frecuentes en los pacientes portadores de una EC y varían considerablemente durante la evolución, por lo que es difícil definir su posible influencia en el desarrollo de la obstrucción al drenaje venoso hepático del paciente que presentamos.

Las comunicaciones previas de EC y síndrome de Budd-Chiari en pacientes norteafricanos exponían que la influencia de factores ambientales o genéticos, o incluso el paso de sustancias protrombóticas, provenientes de la ingesta de hierbas en esas áreas geográficas, a través de un intestino dañado, podrían justificar el síndrome de Budd-Chiari en estos pacientes⁵. Sin embargo, el paciente que comunicamos no procede del norte de África, sino de una zona de España, Soria, no próxima, por lo que parece muy poco probable la influencia de factores geográficos en la coexistencia de ambos procesos, y es posible que su asociación sea algo más que fortuita, por lo que habría que realizar más estudios epidemiológicos para confirmarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115: 211-6.
2. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
3. Madriano O, Lorenzo A, Fernández C, Arnalich F, Vázquez JJ. Enfermedad celíaca del adulto. *Ann Med Interna* 1998;15: 327-33.
4. Humbert P, Yuste R. Nuevos conceptos sobre la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:290-9.
5. Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. Association of hepatic vein obstruction and coeliac disease in North African subjects. *J Hepatol* 1994;20:650-3.
6. Nehra V. New clinical issues in coeliac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:453-65.
7. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-9.
8. Collin P, Mäki M. Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:769-75.
9. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in a coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-8.
10. Dilawari JB, Bamberg P, Chawla Y, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and review of the literature. *Medicine* 1994;73:21-36.
11. 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.
12. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-91.
13. García-Pagan JC, Perelló A, Bosch J. Síndrome de Budd-Chiari. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:491-7.
14. Zenjari T, Boruchowicz A, Desreumaux P, Laberrenne E, Cortot A, Colombel JF. Association maladie coeliaque et thrombose portale. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:953-4.
15. Andrés E, Pflumio F, Knab MC, et al. Thrombose splénique et maladie coeliaque: une association fortuite? *Presse Med* 2000; 29:1933-4.