

Síndrome de Budd-Chiari asociado a síndrome antifosfolípido

Joaquín Ferreira*, Mariana Mieres†, Federico Rivero‡, Martín Elizondo§, Jorge Facal¶

Resumen

Introducción: el síndrome de Budd-Chiari es una entidad rara definida por la obstrucción al flujo de salida venoso hepático. Se asocia frecuentemente a un estado protrombótico. El diagnóstico y tratamiento oportuno representan un reto para el médico clínico. El objetivo del presente trabajo es reportar un caso clínico de síndrome de Budd-Chiari secundario a síndrome antifosfolípido, asociación infrecuente en la literatura.

Caso clínico: mujer de 31 años. Ascitis de seis años de evolución, actualmente refractaria. Repercusión general en el último año. Examen físico: lúcida, ictericia universal, hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia y ascitis a tensión. Laboratorio: hepatograma con patrón colestásico. Colinesterasa y tasa de protrombina descendidas. Ecografía Doppler abdominal: ascitis severa, hepatomegalia irregular, ecogenicidad aumentada. Esplenomegalia. Obstrucción de vena suprahepática media, estrechamiento de vena suprahepática derecha. Flujo escasamente fásico de baja velocidad, invertido en algunas ramas, hepatófugo. Fibrogastroduodenoscopia: várices esofágicas grado III. Se planteó ascitis secundaria a hipertensión portal, probable síndrome de Budd-Chiari. Los anticuerpos IgM β 2 glicoproteína 1 fueron positivos. Diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Se realizó trasplante hepático con buena evolución posterior.

Discusión y conclusiones: el síndrome de Budd-Chiari es más frecuente en mujeres entre los 30 y 50 años. Debe considerarse como causa de enfermedad hepática, fundamentalmente cuando no existe otra causa evidente. Los estados protrombóticos que más se asocian al síndrome de Budd-Chiari en Occidente son las enfermedades hematológicas. El tratamiento debe ser individualizado según la presentación clínica. El trasplante hepático se plantea como medida de salvataje cuando el resto de los tratamientos han fracasado.

Palabras clave: Síndrome de Budd-Chiari
Anticuerpos antifosfolípidos
Informes de casos.

Key words: Budd-Chiari Syndrome
Antibodies, antiphospholipid
Case reports.

* Internista, exresidente de Clínica Médica "1", Hospital Maciel, ex Jefe de Residentes de Medicina Interna, Hospital Maciel.

† Internista, exasistente de Clínica Médica "1", Hospital Maciel.

‡ Internista, exresidente de Clínica Médica "1", Hospital Maciel.

§ Exresidente de Clínica Médica "1", Hospital Maciel.

¶ Profesor Director de Clínica Médica "1", Hospital Maciel.

Correspondencia: Joaquín Ferreira Bacciarini. Hospital Maciel, 25 de Mayo 174. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: ferreira.joaquin85@gmail.com

Recibido: 8/8/18

Aprobado: 10/12/18

Introducción

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) se define como la obstrucción al flujo de salida venoso hepático, que puede localizarse a cualquier nivel desde las pequeñas vénulas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior (VCI) en la aurícula derecha⁽¹⁾. El SBC es una patología rara que se asocia frecuentemente a un estado protrombótico. El cuadro clínico del SBC puede ser variable. Existen casos fatales por fallo hepático grave o complicaciones relacionadas a hipertensión portal. El diagnóstico y tratamiento oportuno del SBC es crucial para mejorar su pronóstico, lo que representa un verdadero reto para el médico clínico.

A continuación se reporta un caso clínico de SBC secundario a síndrome antifosfolípido (SAF).

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 31 años derivada a la Clínica Médica "1" del Hospital Maciel, con historia de ascitis de seis años de evolución, refractaria al momento del ingreso. Repercusión general en el último año. Antecedentes personales: anafilaxia a los medios de contraste, hepatitis aguda por virus A en la infancia. Sin exposición a hepatotóxicos. Sin antecedentes familiares relevantes.

Examen físico: lúcida, con desnutrición proteico calórica severa, ictericia universal, hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia y ascitis a tensión. Resto del examen físico sin alteraciones.

Analítica sanguínea: los resultados se exponen en la tabla 1. En el hepatograma destacaba un patrón colestásico dado por el aumento de los valores de γ -glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total (a expensas de la bilirrubina directa). Transaminasas y albuminemia normales. Colinesterasa y tasa de protrombina descendidas, con un INR discretamente aumentado.

Estudios dirigidos a la búsqueda etiológica: marcadores virales de hepatitis B y C negativos; autoanticuerpos para hepatopatía autoinmune (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón [anti-LKM-1], anticuerpos antimitocondriales [AMA], anticuerpos antimúsculo liso [ASMA], anticuerpos antiantígeno soluble hepático [anti-SLA]) negativos; factor reumatoideo negativo, complementemia y ferritina normales; ceruloplasmina, cupremia y excreción urinaria de cobre en 24 horas normales.

Análisis citoquímico del líquido de ascitis: trasudado, con un gradiente sero-ascítico de albúmina (GASA) de 1,78. Estudio bacteriológico del líquido de ascitis sin desarrollo.

Ecografía abdominal: ascitis severa, hepatomegalia irregular con ecogenicidad aumentada y esplenomegalia

Tabla 1. Resultados de las pruebas complementarias en sangre

Parámetro	Resultados	Valores de referencia
Hematías (millones/mm ³)	4,20	4,20-5,00
Hemoglobina (g/dl)	12,6	12,0-15,0
Hematocrito (%)	38,3	36,0-47,0
Leucocitos (mil/mm ³)	7,9	4,0-10,0
Plaquetas (mil/mm ³)	250	150-400
γ GT (U/l)	242	11-50
Fosfatasa alcalina (U/l)	698	65-300
Bilirrubina total (mg/dl)	3,22	0,0-1,0
Bilirrubina directa (mg/dl)	1,85	0,0-0,2
ALT (U/l)	15	3-39
AST (U/l)	16	3-36
Albúmina (g/dl)	3,80	3,60-4,90
Colinesterasa (U/l)	2.675	5500 -13400
TP (%)	60	70-120
INR	1,4	0,8-1,2
Glicemia (g/l)	0,97	0,70-1,10
Colesterol total (mg/dl)	150	0-200

homogénea. Estudio Doppler del sistema portal: obstrucción de la vena suprahepática media y estrechamiento de la vena suprahepática derecha, con flujo de baja velocidad y escasamente fásico, invertido en algunas ramas; vena suprahepática izquierda y vena porta permeables y con flujo hepatofugo; VCI permeable y con flujo fásico.

Dado el antecedente de anafilaxia a medios de contraste en la paciente, no se realizó estudio imagenológico vascular contrastado.

Fibroesofagogastroduodenoscopia: várices esofágicas grado III con *cherry red spots* y antritis aguda.

Se planteó ascitis secundaria a hipertensión portal en función de estos hallazgos. Con respecto a la etiología de la hipertensión portal, se planteó el SBC dadas las alteraciones vasculares evidenciadas por ecografía Doppler.

Se inició tratamiento con diuréticos y betabloqueantes. También se realizó *banding* de várices esofágicas. En la evolución, la paciente presentó hemorragia digestiva masiva vinculada a la caída de la escara; ingresó a

Tabla 2. Clasificación de los estados protrombóticos según su origen

Hereditarios	Adquiridos
Mutación del factor V Leiden	Síndromes mieloproliferativos
Déficit de proteína C y S	Síndrome antifosfolípido
Déficit de antitrombina III	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Mutación del gen de la protrombina (G20210A)	Cáncer
Hiperhomocisteinemia	Embarazo y puerperio
Elevación del factor VIII	Terapias hormonales
Inhibidor del activador del plasminógeno	Enfermedad inflamatoria intestinal

unidad de cuidados intensivos y se colocó una sonda de Sengstaken-Blakemore. Se realizó reposición sanguínea, administración de terlipresina y profilaxis de la encefalopatía hepática.

Posteriormente se realizó la búsqueda de estados protrombóticos para determinar la etiología del SBC: antitrombina III, proteínas C y S con resultados normales; el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina (G20210A) fueron negativos; la mutación Jak 2 fue negativa y se descartó la hemoglobinuria paroxística nocturna mediante citometría de flujo; los anticuerpos IgM anti- β 2 glicoproteína I fueron positivos (> a 100 U), resultado confirmado a las 12 semanas con una segunda determinación; los anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico fueron negativos. Con estos resultados se diagnosticó trombofilia adquirida: SAF.

Seguidamente se inició tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular y superposición con warfarina. La paciente evolucionó refractaria al tratamiento médico. El caso se evaluó en conjunto con la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. La colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (conocida en inglés con la sigla TIPS, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) no representaba una buena opción terapéutica en función del cuadro clínico y la anatomía vascular de la paciente. Por esta razón, se decidió realizar un trasplante hepático. Como complicación posterior al trasplante presentó un rechazo inicial que requirió tratamiento con altas dosis de corticoesteroides. La paciente presentó luego una buena evolución clínica, realizando controles periódicos posteriores.

Discusión

El cuadro clínico del SBC es heterogéneo y depende de la extensión y rapidez de instalación de la obstrucción, así como de la presencia de circulación colateral como mecanismo compensador. El espectro de manifestaciones clínicas abarca desde formas asintomáticas hasta el fallo hepático fulminante^(1,3,4). Se describen tres formas de presentación clínica según el tiempo de evolución⁽²⁾:

- Aguda (20%).
- Subaguda (40%), con signos y síntomas menores a seis meses de evolución y sin evidencia de cirrosis.
- Crónica (40%), con signos y síntomas mayores a seis meses de evolución y con evidencia de hipertensión portal o cirrosis, o ambas.

Los síntomas incluyen dolor abdominal, ascitis, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, edemas, encefalopatía y/o sangrado gastrointestinal. El diagnóstico surge como un hallazgo ecográfico en un grupo de pacientes, particularmente en aquellos con formas subagudas o crónicas.

Los estudios de imagen juegan un papel crucial en el diagnóstico temprano del SBC. El estudio inicial en el caso de la paciente analizada fue una ecografía abdominal con Doppler. Este estudio tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero se deben cumplir dos condiciones fundamentales para obtener el mayor rendimiento diagnóstico: su realización por personal experimentado y el aporte del dato clínico con la sospecha diagnóstica⁽⁵⁾. La ausencia de flujo o la presencia de flujo retrógrado en las venas hepáticas o en la VCI apoyan el diagnóstico de SBC⁽⁵⁾. La tomografía computada y la resonancia nuclear magnética de abdomen son otras técnicas de imagen complementarias que pueden demostrar la oclusión de las venas hepáticas o de la VCI.

El diagnóstico de SBC debería ser considerado en cualquier paciente con enfermedad hepática aguda o crónica e hipertensión portal, especialmente cuando no existen otras causas evidentes⁽⁵⁾. En el caso analizado se excluyeron otras causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica: viral, alcohólica, autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

El SBC puede clasificarse desde el punto de vista etiológico como primario, cuando la obstrucción al flujo hepático se debe a una lesión intraluminal (por ejemplo, trombosis), o secundario, cuando la causa de la obstrucción vascular es una compresión extrínseca debida a tumores, abscesos o quistes^(1,6). En el 80% de los pacientes con SBC primario puede identificarse un trastorno subyacente. El 20% de casos restantes son catalogados como idiopáticos⁽⁷⁾. La etiología del SBC primario es a me-

Tabla 3. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolipídico

<i>Clinicos</i>	<i>Laboratorio</i>
Trombosis	Anticoagulante lúpico
Venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier territorio	Anticuerpos anti-β2 glicoproteína I (IgG y/o IgM) a título medio o alto
Morbilidad en el embarazo	
Una o más muertes inexplicadas a partir de la décima semana de gestación, con feto normal	
Parto prematuro en la semana 34 del embarazo o anteriores por preeclampsia o insuficiencia placentaria	
Tres o más abortos espontáneos, consecutivos y no justificados por otros mecanismos antes de la décima semana de gestación, y excluidas causas cromosómicas maternas o paternas, u hormonales o anatómicas maternas	
Diagnóstico	
Un dato clínico y uno analítico	
Las pruebas de laboratorio deben ser positivas en dos o más ocasiones, en un intervalo superior a 12 semanas	

nudo multifactorial. Se observan uno o más estados protrombóticos en al menos el 75% de los casos^(1,3).

Con respecto a los estados protrombóticos, estos se clasifican según su origen en adquiridos y hereditarios. Esta clasificación se describe en la tabla 2. En Occidente, las causas adquiridas más frecuentes son las enfermedades hematológicas, principalmente los síndromes mieloproliferativos crónicos (policitemia vera, trombocitemia esencial, metaplasia mieloide agnógena). Otras causas adquiridas incluyen la hemoglobinuria paroxística nocturna, el síndrome antifosfolipídico, la enfermedad inflamatoria intestinal, las vasculitis, las enfermedades autoinmunes sistémicas, las neoplasias sólidas, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo⁽⁷⁾. Las causas hereditarias descritas son la mutación del factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina (G20210A), el déficit de proteínas C, S y antitrombina III, entre otras.

El diagnóstico etiológico definitivo en el caso analizado fue SAF. Este síndrome, descrito por primera vez por Hughes en el año 1983, se caracteriza por la presencia de trombosis tanto arteriales como venosas, abortos de repetición o muerte fetal, entre otras manifestaciones, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF)^(8,9). El SAF presenta naturaleza autoinmune y su diagnóstico debe realizarse en base a una serie de criterios clínicos e inmunológicos; estos criterios se exponen en la tabla 3. Es importante recordar que el SAF puede clasificarse como primario o idiopático, o asociado a otra enfermedad autoinmune, con mayor frecuencia

lupus eritematoso sistémico, teniendo implicancia en el estudio y seguimiento evolutivo de estos pacientes.

La asociación de SAF con SBC presenta escasos reportes en la literatura, fundamentalmente derivada de reportes de casos aislados. Espinosa y colaboradores describieron las características clínicas e inmunológicas de 43 pacientes con SBC y SAF; 32 pacientes presentaron SAF primario, mientras que los 11 pacientes restantes presentaron SAF secundario (8 de ellos debidos a lupus eritematoso sistémico)⁽¹⁰⁾. En este estudio, el SBC constituyó la manifestación inicial de SAF en 28 pacientes (65%), tal como sucedió en el caso analizado. Desde el punto de vista inmunológico, el 77 % de los pacientes presentó inhibidor lúpico positivo, mientras que 94% presentó anticuerpos anticardiolipinas positivos. En otros trabajos más recientes se ha reportado también la positividad para anticuerpos anti-β2 glicoproteína I en pacientes con SBC asociado a SAF⁽¹¹⁻¹³⁾.

Cabe destacar que los anticuerpos anti-β2 glicoproteína I se consideran más específicos pero menos sensibles para el diagnóstico de SAF que los anticuerpos anticardiolipinas⁽¹⁴⁾. Aunque la positividad para los anticuerpos anti-β2 glicoproteína I de isotipo IgG e IgM se incluye en los criterios de clasificación de SAF, los trabajos realizados en relación con su significancia clínica han arrojado datos inconsistentes. En un estudio que incluyó 64 pacientes con SAF primario con solo un AAF detectado, más del 50% de los pacientes fueron positivos para anti-β2 glicoproteína I del isotipo IgM⁽¹⁵⁾. Por el contrario, otros estudios han reportado una asociación

mayor entre anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I del isotipo IgG y manifestaciones clínicas de SAF comparado con anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I del isotipo IgM, e incluso sugieren que estos últimos se asocian con menor probabilidad a SAF que otros isotipos⁽¹⁶⁾. Sin embargo, un resultado persistentemente positivo de anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I del isotipo IgM sería útil para establecer el diagnóstico de SAF en pacientes individualizados que se presenten con complicaciones tromboticas u obstétricas, como fue el caso de esta paciente⁽¹⁶⁾. De este modo, el planteo diagnóstico de SAF se sustentó en el resultado positivo en dos determinaciones de anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I del isotipo IgM separadas en el tiempo (que constituye a la fecha criterio diagnóstico de SAF), y en la ausencia de otras causas de trombofilia demostrables que pudieran relacionarse con el evento trombotico.

En los pacientes con SBC se recomienda seguir un algoritmo terapéutico “paso a paso”⁽¹⁷⁾. Todos los pacientes con diagnóstico de SBC deben recibir anticoagulación en forma precoz e indefinida para reducir el riesgo de extensión y prevenir la aparición de nuevos fenómenos tromboticos^(1,18). Esta terapia debe iniciarse con heparinas de bajo peso molecular por al menos cinco a siete días, administrando concomitantemente warfarina (con un INR objetivo entre 2 y 3). La oportunidad de inicio de anticoagulación debe evaluarse cuidadosamente, sobre todo por el mayor riesgo en estos pacientes de desarrollar complicaciones hemorrágicas vinculadas a la hipertensión portal (tal y como sucedió en el caso analizado), lo que hace esencial una correcta profilaxis del sangrado variceal. Si se confirma un estado protrombotico que amerite un tratamiento específico, el mismo debe iniciarse en forma concomitante.

Cuando existen estenosis segmentarias o parciales (60% en VCI, 25%-30% en venas hepáticas), se puede realizar angioplastia para restablecer el drenaje fisiológico portal y sinusoidal⁽¹⁸⁾. El procedimiento es efectivo y relativamente sencillo, con la posibilidad de un abordaje transyugular o transhepático⁽¹⁹⁾. La reestenosis postprocedimiento es frecuente, pero puede reducirse con la colocación de un stent.

En los pacientes con mala respuesta al tratamiento médico y que no son pasibles de tratamiento con angioplastia o *stenting*, o ambos, hay que considerar el empleo de técnicas de derivación porto-sistémica. Una opción es la realización de *shunts* quirúrgicos, como la anastomosis porto-cava latero-lateral. Los *shunts* quirúrgicos son inefectivos si existe asociada trombosis o compresión importante de la VCI⁽¹⁾. Otra opción terapéutica es la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular. Esta técnica es de elección debido a la menor morbimortalidad, su fácil coloca-

ción y al manejo sencillo de las estenosis tardías⁽¹⁸⁾. También se utiliza como terapia puente al trasplante hepático⁽¹⁾.

Finalmente, el trasplante hepático es el tratamiento de elección cuando el resto de las medidas terapéuticas han fracasado⁽³⁾. Los pacientes con presentación fulminante o cirrosis establecida con deterioro severo de la función hepática también deben ser considerados candidatos para este tratamiento⁽¹⁸⁾. En esta paciente se decidió el trasplante hepático dada la imposibilidad de realizar otras medidas terapéuticas para la hipertensión portal.

Es importante destacar que el diagnóstico y tratamiento precoz de los pacientes con SBC impacta directamente en el pronóstico del paciente. La mortalidad de los pacientes con SBC sin tratamiento es elevada, con cifras alrededor de 90% a los tres años de realizado el diagnóstico⁽²⁰⁾. Sin embargo, las tasas de supervivencia de pacientes con SBC tratados son buenas, con alrededor de 75% de pacientes vivos a los tres años⁽²¹⁾. La muerte se produce en la mayoría de los casos por insuficiencia hepática progresiva.

Conclusiones

Las enfermedades vasculares del hígado se deben tener presentes como causa de enfermedad hepática, fundamentalmente en los pacientes con predominio de las manifestaciones de hipertensión portal. Se presentó un caso de SBC secundario a SAF, asociación infrecuente en la literatura. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado con el abordaje multidisciplinario y el acceso a diversas modalidades terapéuticas. El tratamiento debe ser individualizado según la presentación clínica. El trasplante hepático se plantea como medida de salvataje cuando el resto de los tratamientos instaurados ha fracasado.

Abstract

Introduction: Budd-Chiari is a rare condition characterized by the occlusion of the hepatic vein flow out. It is frequently associated to a pro-thrombotic state. Diagnosis and treatment constitute a challenge for clinical doctors. This study aims to report a clinical case of Budd-Chiari syndrome secondary to an antiphospholipid syndrome, a rather unusual association in literature.

Clinical case: 31 year old woman, with 6 years of evolution ascites, evidencing a general affection in the last year. Clinical examination: lucid, universal hyperbilirubinemia (jaundice), painful hepatomegaly, splenomegaly and tension ascites. Laboratory tests: hepatogram with cholestatic pattern, cholinesterase, and reduced prothrombin rate. Abdominal Doppler revealed: severe ascites, irregular hepatomegaly, increased echoge-

nicity. Splenomegaly. Occlusion of the middle suprahepatic vein, narrowing of the right suprahepatic vein. Low speed scarcely phasic flow, inverse in a few branches, hepatofugal. Fibrogastroduodenoscopy: esophageic varices grade III. Ascites secondary to portal hypertension was suspected, probable Budd Chiari syndrome. Antibodies IgM α 2glicoprotein 1 were positive. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. Liver transplant was performed with a good evolution of the patient.

Discussion and conclusions: Budd-Chiari syndrome is more frequent in women between 35 and 50 years old. It needs to be regarded as a cause of liver conditions, in particular when there is no other evident cause. Hematologic diseases are the prothrombotic states more frequently associated to Budd-Chiari syndrome in the western world. Treatment must be based on the clinical presentation. Liver transplant is a rescue/salvage measure when all other treatments fail.

Resumo

Introdução: a síndrome de Budd-Chiari é uma entidade rara definida pela obstrução do fluxo de saída venoso hepática. Frequentemente está associado a um estado protrombótico. O diagnóstico e o tratamento oportuno são um desafio para o médico clínico. O objetivo deste trabalho é descrever um caso clínico de síndrome de Budd-Chiari secundário à síndrome antifosfolípida, uma associação pouco frequente na literatura.

Caso clínico: mulher de 31 anos. Ascite com seis anos de evolução, atualmente refrataria. Repercussão geral no último ano. Exame físico: lúcida, icterícia universal, hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia e ascite sob tensão. Laboratório: hepatograma com padrão colestásico. Colinesterase e taxa de protrombina diminuídas. Ultrassonografia Doppler abdominal: ascite severa, hepatomegalia irregular, ecogenicidade aumentada. Esplenomegalia. Obstrução de veia supra-hepática média, estreitamento de veia supra-hepática direita. Fluxo escassamente fásico de baixa velocidade, invertido em algumas ramas, hematófago. Fibrogastroduodenoscopia: varizes esofágicas de grau 3. Diagnóstico presuntivo: ascite secundária à hipertensão portal, provável síndrome de Budd-Chiari. Anticorpos IgM alfa 2glicoproteína 1 positivos. Diagnóstico de síndrome antifosfolípida. Foi realizado um transplante hepático com boa evolução.

Discussão e conclusões: a síndrome de Budd-Chiari é mais frequente em mulheres entre os 30 e os 50 anos. Deve ser considerada como causa de enfermidade hepática, fundamentalmente quando não se observa outra causa evidente. Os estados protrombóticos que más se associam à síndrome de Budd-Chiari no Ocidente são as doenças hematológicas. O tratamento deve ser indivi-

dualizado de acordo com a apresentação clínica. O transplante hepático é uma medida extrema quando outros tratamentos fracassaram.

Bibliografía

1. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64(1):179-202.
2. **Menon KV, Shah V, Kamath PS.** The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350(6):578.
3. **Liu L, Qi XS, Zhao Y, Chen H, Meng XC, Han GH.** Budd-Chiari syndrome: current perspectives and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(15):3273-81.
4. **Ferral H, Behrens G, Lopera J.** Budd-Chiari syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(4):737-45.
5. **Valla DC.** Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2009; 50(1):195-203.
6. **Buzas C, Sparchez Z, Cucuianu A, Manole S, Lupescu I, Acalovschi M.** Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera. A case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(3):363-6.
7. **Aydinli M, Bayraktar Y.** Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(19):2693-6.
8. **Khamashta M.** Síndrome antifosfolípida. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 18ª ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 1045-47.
9. **Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M.** Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213846.
10. **Espinosa G, Font J, García-Pagan JC, Tàssies D, Reverter JC, Gaig C, et al.** Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6):345-54.
11. **Iadevaia M, Del Prete A, Cotticelli G, De Sio I, Niglio A, Loguercio C.** Budd-Chiari syndrome as a manifestation of antiphospholipid antibody syndrome during oral contraceptive therapy: more to think about. *J Liver* 2013; 2:129.
12. **Chinen N, Koyama Y, Sato S, Suzuki Y.** A case of acute Budd-Chiari syndrome complicating primary antiphospholipid syndrome presenting as acute abdomen and responding to tight anticoagulant therapy. *Case Rep Rheumatol* 2016:9565427. doi: 10.1155/2016/9565427.
13. **Sebastiani M, Manzini CU, Campomori F, Spinella A, Vacchi C, Giuggioli D, et al.** Unusual association between Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome and relapsing polychondritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32(6):905-7.
14. **Rand JH, Wolgast LR.** Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 455-9.

15. **Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P.** Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus* 2010; 19:432-5.
16. **Brusch A.** The significance of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome. *Antibodies* 2016; 5(2):16.
17. **Mancuso A.** An update on management of Budd-Chiari syndrome. *Ann Hepatol* 2014; 13(3):323-6.
18. **Solari J, Bandi J, Galdame O, Marciano S, Mullen E, Garcia MR, et al.** Diagnóstico, tratamiento y evolución del síndrome de Budd-Chiari: experiencia de un centro. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40:225-35.
19. **Witte AM, Kool Lj, Veenendaal R, Lamers CB, van Hoek B.** Hepatic vein stenting for Budd-Chiari syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3):498-501.
20. **Tavill AS, Wood EJ, Kreel L, Jones EA, Gregory M, Sherlock S.** The Budd-Chiari syndrome: correlation between hepatic scintigraphy and the clinical, radiological, and pathological findings in nineteen cases of hepatic venous outflow obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68(3):509-18.
21. **Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al.** Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151(3):167-75.