

Zespół Budd-Chiari indukowany doustną antykoncepcją hormonalną u pacjentki z wrodzoną trombofilią – mutacją czynnika V Leiden – opis przypadku

Budd-Chiari syndrome induced by hormonal oral contraception in the patient with congenital thrombophilia – factor V Leiden mutation – a case report

Samborek Małgorzata¹, Droszdzol Agnieszka², Stojko Rafał¹, Wilk Krzysztof¹, Witek Andrzej¹

¹ Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Zespół Budd-Chiari jest rzadką patologią o różnorodnej etiologii stąd częste opóźnienia w jego diagnostyce. Najczęściej wywołany jest marskością i nowotworami wątroby oraz chorobami powodującymi nadkrzepliwość krwi. Charakteryzuje się nadciśnieniem wrotnym oraz przekrwieniem trzewnym, które są następstwem utrudnionego odpływu z żył wątrobowych.

Pierwszymi objawami tego zespołu są: ból, wodobrzusze, powiększenie wątroby i śledziona. W diagnostyce zespołu największe znaczenie mają badania obrazujące wątrobę, jak ultrasonografia dopplerowska, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu.

Artykuł opisuje przypadek pacjentki, u której zdiagnozowano zespół Budd-Chiari na podłożu wrodzonej trombofilii – mutacji genu czynnika V Leiden. Przedstawiono obraz kliniczny, proces diagnostyczny i próby leczenia pacjentki.

Słowa kluczowe: **antykoncepcja / Zespół Budd-Chiari / czynnik V-Leiden / trombofilia / zakrzepica żylna /**

Adres do korespondencji:

Małgorzata Samborek
Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
tel./fax 0-048 32 789 4731,
e-mail: masam11@wp.pl

Otrzymano: 30.07.2008

Zaakceptowano do druku: 10.09.2008

Samborek M, et al.

Summary

The Budd-Chiari syndrome is a rare pathology resulting from various etiological factors which often contribute to its late diagnosis. Liver cirrhosis, malignant tumors and haematological disorders resulting in hypercoagulability, are the most common reasons of Budd-Chiari syndrome. The syndrome is characterized by portal hypertension and splanchnic congestion due to obstruction of hepatic venous outflow.

The first symptoms include pain, ascites and hepatosplenomegaly. The diagnosis of Budd-Chiari syndrome can be achieved by Doppler ultrasonography, Computed Tomography scan, Magnetic Resonance or Single Photon Emission Computed Tomography.

In the following article, a case report of a patient with diagnosed Budd-Chiari syndrome as a result of congenital thrombophilia – factor V Leiden gene mutation is presented. Clinical symptoms, diagnostic process, as well as treatment options, were shown in the article.

Key words: **contraception / Budd-Chiari syndrome / factor V Leiden / thrombophilia / venous thrombosis /**

Wstęp

Po raz pierwszy zakrzepicę żył wątrobowych opisał w roku 1857 roku Budd, a Chiari w roku 1899 uznał ją za jednostkę chorobową [1]. Zespół Budd-Chiari jest rzadko obserwowaną patologią upośledzającą funkcjonowanie wątroby poprzez zaburzenie odpływu żylnego z narządu, co jest związane z procesami chorobowymi wywołującymi ucisk żył wątrobowych oraz takimi, które powodują zwiększenie krzepliwości krwi i ich zakrzepicę. Niekiedy spowodowany jest zwężeniem żyły głównej dolnej w jej nadwątrobowym odcinku lub występowaniem błonistej przegrody w jej świetle [2]. Zaburzenia przepływu w obrębie prawego przedsionka serca mogą prowadzić do zastojów krwi w naczyniach wątrobowych i uszkadzać funkcje tego narządu [3, 4].

Charakterystycznymi objawami zespołu są: ból, powiększenie wątroby, wodobrzusze. Szacuje się, że u 75% pacjentów z zakrzepicą żył wątrobowych stwierdzana jest choroba podstawowa, która predysponuje do jej wystąpienia [5]. W około 50% przypadków zespół Budd-Chiari rozwija się wtórnie w następstwie zespołu mieloproliferacyjnego: czerwienicy prawdziwej, mielofibrozy, pierwotnej nadpłytkowości lub przewlekłej białaczki szpikowej. Wystąpienie zespołu Budd-Chiari w chorobach rozrostowych szpiku wzrasta podczas ciąży oraz w czasie zażywania doustnej antykoncepcji hormonalnej. Choroba nowotworowa jest przyczyną zespołu Budd-Chiari w 10% przypadków. Najczęściej jest nią rak wątrobowokomórkowy, rak nerki, nadnerczy, płuca, trzustki oraz żołądka. Kolejne 10% przypadków stanowią zakażenia, zapalenia oraz inne zmiany ogniskowe, takie jak: torbiele wątroby, ropnie wątroby, gruczolaki wątroby, aspergiloza [2, 6]. Dość często zdarza się, że uraz jest czynnikiem etiologicznym zespołu, ale wtedy zawsze współistnieje z nadkrzepliwością [7].

Ważnym i znanym czynnikiem predysponującym do powstania zespołu Budd-Chiari jest doustna antykoncepcja hormonalna [8, 9]. U kobiet zdrowych, długotrwale stosujących antykoncepcję, bezpieczne dawki estrogenów powinny być mniejsze od 50µg [4, 10, 11, 12].

Do innych przyczyn zespołu należą wrodzone lub nabyte koagulopatie: niedobór białek S lub C, mutacja genu czynnika V-Leiden [13, 14, 15], czynnika II, niedobór antytrombiny III, zespół antyfosfolipidowy [16, 17].

Trombophilia wywołana mutacją genu czynnika krzepnięcia V występuje u ok. 40% chorych z zakrzepicą żylną. Mutacja punktowa w obrębie chromosomu 1, zidentyfikowana jako zamiana aminokwasów argininy na glutaminę powoduje nieprawidłową budowę czynnika V i wystąpienie oporności na aktywne białko C [13, 14, 15].

Nosicielstwo jednej kopii V-Leiden zwiększa ryzyko powstawania zakrzepów w łożysku żylnym (trombophilia) około 4-6 krotnie, u homozygot V-Leiden ryzyko to jest około 40 krotnie większe [13, 14, 15].

Zespół Budd-Chiari zwykle ma charakter podostry i rozwija się tygodniami lub miesiącami, cechuje się narastającym wodobrzuszem, umiarkowaną dysfunkcją wątroby, prawidłową proteinemią. Przypadki o przebiegu piorunującym, które mogą prowadzić w ciągu kilku dni do zgonu, przeważnie powstają w przebiegu chorób hematologicznych. W obrazie klinicznym stwierdza się wtedy gwałtownie postępującą niewydolność wątroby [18] z encefalopatią, koagulopatią i niewydolnością nerek. Na klasyczny ostry przebieg choroby składa się typowa, choć nieswoista triada objawów: wodobrzusze, hepatomegalia oraz ból brzucha. Opisywane są także przypadki bezobjawowe lub skąpoobjawowe, pomyślnie rokowniczo, w których przynajmniej jedna żyła wątrobowa pozostaje drożna, co daje szansę na rozwój skutecznego krążenia obocznego. Zespół Budd-Chiari może mieć również przebieg przewlekły [18].

W diagnostyce zespołu Budd-Chiari podstawowe znaczenie mają badania obrazujące wątrobę, takie jak ultrasonografia dopplerowska, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*Single Photon Emission Computed Tomography* – SPECT) [10, 19, 20].

Najważniejszym i stałym objawem we wszystkich badaniach obrazujących jest powiększony płat ogoniasty wątroby [4, 20]. We wczesnej fazie choroby w badaniu ultrasonograficznym widoczna jest również wyraźna hepatomegalia [20] oraz splenomegalia [19].

Rokowanie w zespole Budd-Chiari zależy przede wszystkim od szybkości spontanicznej rekanalizacji żył wątrobowych, stopnia uszkodzenia wątroby i przyczyny wystąpienia nadkrzepliwości [4, 18, 19, 20].

Zespół Budd-Chiari indukowany doustną antykoncepcją hormonalną...

Leczenie zachowawcze, polegające na stosowaniu leków fibrynolitycznych i przeciwzakrzepowych, możliwe jest u chorych z niepełną okluzją żył wątrobowych. Na ogół leczenie farmakologiczne jest niewystarczające i konieczna staje się wczesna interwencja chirurgiczna polegająca na odbarzeniu układu wrotnego wątroby lub techniki radiologii interwencyjnej, a w ostateczności - przeszczep wątroby [4, 18, 19, 20].

Kluczowe jest oczywiście rozpoznanie i leczenie przyczyny zakrzepicy żyłnej oraz profilaktyka nawrotu zakrzepicy [4, 18, 19, 20].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 26 lat zgłosiła się do lekarza położnika-ginekologa z powodu trwającego od tygodnia bólu brzucha, który w ostatnich dniach bardzo się nasilił.

W wywiadzie: 11 dzień cyklu, ostatnia miesiączka bardziej skąpa od poprzednich, pacjentka nie przyjmowała antykoncepcji hormonalnej od około 2 lat, współżyjąca w okresie okołokoncepcyjnym. W badaniu ginekologicznym: trzon macicy w przodozgięciu, prawidłowej wielkości, ruchomy, twardy, przy palpacji niebolesny, za macicą i w okolicy prawych przydatków wyczuwalny wyraźny opór, okolica lewych przydatków bez zmian patologicznych. Badanie ultrasonograficzne (USG) głowicą dopochwową wykazało obecność torbieli jajnika prawego wielkości około 55mm oraz bardzo dużą ilość wolnego płynu w zatoce Douglasa i Retziusa. W ogólnym badaniu fizykalnym stwierdzono powiększenie wątroby na około 2-3 palce poniżej łuku żeberowego.

Pacjentka w trybie pilnym została przyjęta do Kliniki Położnictwa i Ginekologii z podejrzeniem pękniętej torbieli jajnika prawego w celu wykonania pilnej laparoskopii diagnostycznej. Zlecono dodatkowo badania laboratoryjne: morfologię z rozmazem, OB, koagulologię, poziom hormonu β -hCG, poziom antygenu CA-125, markery wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, elektroforezę białek surowicy oraz rutynowe badania biochemiczne krwi rozszerzone o lipidogram, enzymy wątrobowe, poziom bilirubiny oraz białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* - CRP).

Odchylenia od norm laboratoryjnych stwierdzono w następujących badaniach:

-
- morfologia krwi:
 - WBC – 12 tys. (norma: 4,0-10,0 tys.)
 - PLT – 632 tys. (norma: 130-400 tys.)

 - koagulologia :
 - Fibrynogen – 456mg/dl (norma: 180-350mg/dl)
 - PTP% – 71 (norma: 80-120)

 - badania biochemiczne krwi:
 - ALAT – 121U/I (norma: do 34U/I)
 - ALP – 219U/I (norma: 30-120U/I)
 - AspAT – 73U/I (norma: do 31U/I)
 - BIL – 1,33mg/l (norma: 0,3-1,2mg/l)
 - GGTP – 305U/I (norma: do 38U/I)
 - CRP – 20,15mg/l (norma: do 5 mg/l)
 - markery nowotworowe: CA125 – 102,00U/ml (norma: 0-35U/ml)

Podwyższony poziom CA125, uwidoczniła w obrazie USG cystyczna zmiana jajnika prawego wielkości około 5cm, bardzo duża ilość płynu w zatoce Douglasa mogły sugerować obecność zmiany nowotworowej. Dodatkowo powiększenie wątroby mogłoby sugerować, że jest to proces rozsiany. Trzeba jednak pamiętać, że CA125 nie jest wysoce selektywnym markerem biochemicznym nowotworów gruczołowych. Wysoki poziom tego antygenu bardzo często występuje w guzach surowiczych, endometrialnych i niezróżnicowanych. Podwyższone wartości CA125 można także stwierdzić w wielu procesach chorobowych w obrębie miednicy mniejszej takich jak zespół zapalenia miednicy mniejszej, mięśniaki, endometrioza, ale również w fizjologicznych stanach takich jak ciąża czy miesiączka.

W opisywanym przypadku u pacjentki stwierdzono również nieprawidłowe, podwyższone poziomy enzymów wątrobowych, wskaźnikowych dla degradacji hepatocytów oraz zmniejszoną wartość wskaźnika protrombinowego, co świadczyło o rozpoczynającej się niewydolności wątroby. Wysoki poziom fibrynogenu i znacznie przekraczająca normę ilość płytek krwi mogłoby wskazywać na współistnienie zaburzeń w układzie krzepnięcia.

Obraz kliniczny: ból brzucha, wodobrzusze, powiększenie wątroby i powiększenie śledziony, zaostrzenie objawów po urazie w wyniku kolizji drogowej oraz istnienie w wywiadzie nadpłytkowości w ciągu ostatniego półrocza nasuwały podejrzenie zespołu Budd-Chari. W wykonanej w tomografii komputerowej wątroby potwierdzono istnienie zakrzepicy żył wątrobowych.

U pacjentki wdrożono terapię przeciwzakrzepową wlewami dożylnymi heparyny, przy kontroli APTT i przekazano do dalszego leczenia w Klinice Gastroenterologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Po miesiącu wykonano kontrolne badanie ginekologiczne oraz ultrasonograficzne głowicą dopochwową. Opisywana wcześniej zmiana cystyczna jajnika prawego okazała się niebadalna i niewidoczna w badaniu ultrasonograficznym, natomiast ilość płynu w zatoce Douglasa i Retziusa uległa znacznej redukcji. W obrazie USG stwierdzono natomiast linijne *endometrium*, które w połączeniu z brakiem miesiączki w wywiadzie powinno skierować uwagę diagnosty na współistnienie zespołu przedwczesnego wygasania funkcji jajników (*Premature Ovarian Failure* - POF) w przebiegu niewydolności wątroby (PTP% - w tym okresie w granicach 30-40%).

Po ponad miesięcznym leczeniu pacjentki w Klinice Gastroenterologii przy pomocy ciągłych wlewów heparynowych, dożylnego podania tkankowego aktywatora plazminogenu oraz podania urokinazy i tkankowego aktywatora plazminogenu bezpośrednio do żył wątrobowych, nie udało się uzyskać całkowitego udrożnienia naczyń wątrobowych. Ze względu na pogarszający się stan pacjentki, nieprawidłowe wykładniki funkcji wątroby, chora została przekazana do Ośrodka Transplantacyjnego w celu kwalifikacji do przeszczepu wątroby i dalszej diagnostyki powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Obecnie u pacjentki zdiagnozowano wrodzoną trombofilię, związaną z nosicielstwem pojedynczego allelu zmutowanego genu czynnika V Leiden, przyczyniającego się do wystąpienia oporności na aktywne białko C. Jej stan ogólny uległ znacznej poprawie, wskaźnik protrombinowy, który przez

Samborek M, et al.

okres hospitalizacji średnio wynosił około 40-45%, a w okresie pogorszenia nawet 14,9% teraz wynosi 83,0%. Decyzję o przeszczepie wstrzymano. Pacjentka leczona jest obecnie heparyną drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych. W badaniach laboratoryjnych wartości enzymów wskaźnikowych degradacji hepatocytów mieszczą się w granicach normy, natomiast znacznie przekroczona jest wartość gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) – enzymu wskaźnikowego dla procesu przebudowy łącznotkankowej wątroby, poziom bilirubiny jest prawidłowy.

W badaniu endoskopowym przełyku nie zaobserwowano jeszcze istnienia żylaków. Pacjentka w dalszym ciągu nie miesiączkuje, pozostając bez możliwości włączenia terapii hormonalnej ze względu na chorobę podstawową.

Praca zgłoszona na Konferencję Naukowo-Szkoleniową „Od pokwitania do przekwitania”, Katowice, 17-18.10.2008 r.

Piśmiennictwo

1. Bockus H. Diseases of the hepatic blood vessels and Cruveilhier-Baumgarten syndrome. In: Gastroenterology. Ed. Saunders A. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1949, 224-241.
2. Gordon R. Liver transplantation and venous disorders of the liver. *Liver Transpl Surg*. 1997, 3, Suppl. 5, S41-S51.
3. Hartleb M, Gonciarz Z, Pająk J, [i wsp.]. Samoistne zarostowe zapalenie małych żył powiklane peliozą wątroby u 27-letniej kobiety. *Pol Tyg Lek*. 1987, 42, 1361-1964.
4. Hartleb M, Nowak A, Machowska G, [i wsp.]. Problemy diagnostyczne w zespole Budda-Chiariego: opis dwóch przypadków. *Hepatol Pol*. 1996, 3, 51-56.
5. Balian A, Valla D, Naveau S, [et al.]. Post-traumatic membranous obstruction of the inferior vena cava associated with a hypercoagulable state. *J Hepatol*. 1998, 28, 723-726.
6. Mitchell M, Boitnott J, Kaufman S, [et al.]. Budd-Chiari syndrome: Etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)*. 1982, 61, 199-218.
7. Dayal S, Pati H, Pande G, [et al.]. Multilineage hemopoietic stem cell defects in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 1997, 26, 293-297.
8. Orloff M, Orloff M. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease. In: Surgery of The Liver and Biliary Tract. Ed. Blumgart L. New York: Churchill Livingstone, 1994, 1725-1759.
9. Lewis J, Tice H, Zimmerman H. Budd-Chiari syndrome associated with oral contraceptive treatment of 47 cases. *Dig Dis Sci*. 1983, 28, 673-683.
10. Valla D, Dhumeaux D, Babany G, [et al.]. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 1987, 93, 569-575.
11. Valla D, Le M, Poynard T, [et al.]. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives: A case-control study. *Gastroenterology*. 1986, 90, 807-811.
12. Levy V, Ruskone A, Baillou C, [et al.]. Polycythemia and Budd-Chiari syndrome: study of serum erythropoietin and bone marrow erythroid progenitors. *Hepatology*. 1985, 5, 858-861.
13. Blanshard C, Dodge G, Pasi J, [et al.]. Membranous obstruction of the inferior vena cava in a patient with factor V Leiden: evidence for a post-thrombotic aetiology. *J Hepatol*. 1997, 26, 731-735.
14. Leebeek F, Lameris H, van Buuren E, [et al.]. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol*. 1998, 102, 926-931.
15. Janssen H, Meinardi J, Vleggaar F, [et al.]. Factor V Leiden mutation prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case control study. *Blood*. 2000, 96, 2364-2368.
16. Bismuth E, Handengue A, Hammel P, [et al.]. Hepatic vein thrombosis in Behcet's disease. *Hepatology*. 1990, 11, 969-974.
17. Lu C, Hwang S, Chen S, [et al.]. Budd-Chiari syndrome due to pacemaker-induced thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995, 10, 355-358.
18. Handengue A, Poliquin M, Vilgrain A, [et al.]. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology*. 1994, 106, 1042-1047.
19. Hartleb M, Gonciarz Z, Pająk J, [i wsp.]. Problemy diagnostyczne w zespole Budd-Chiariego: opis dwóch przypadków. *Hepatol Pol*. 1996, 3, 51-56.
20. Dunaj M, Łapińska J, Birecka A, [i wsp.]. Współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie zespołu Budda-Chiariego. *Gastroenterol Pol*. 2001, 8, 67-72.