

Budd-Chiari syndrom – úloha hematologa v multidisciplinárním přístupu

P. Dulíček, J. Malý

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Budd-Chiari syndrom představuje závažné onemocnění s rozmanitou etiologií, klinickými projevy a je spojen s velkou morbiditou a mortalitou. Vzhledem k závažnosti stavu je potřeba včasné diagnostiky a léčby. Terapie je komplexní a zahrnuje léčbu základního onemocnění, terapii antikoagulační a léčbu jaterního postižení. V našem článku diskutujeme přínos hematologa k diagnostice a terapii tohoto syndromu.

Klíčová slova: Budd-Chiari syndrom – hematologická onemocnění – terapie

Budd-Chiari syndrome – hematologists' part in the multidisciplinary approach

Summary: Budd-Chiari syndrome presents a serious disease with a complex etiology and clinical manifestations, which is associated with high morbidity and mortality. An early diagnosis and therapy is mandatory due to the severity of disease and therapy contains the treatment of underlying disorder, anticoagulation therapy and therapy of liver impairment. We discuss hematologists' contribution to the diagnostic approach and therapy of this syndrome.

Key words: Budd-Chiari syndrome – hematological disorders – therapy

Úvod a definice

Již v roce 1845 internista George Budd popsal triádu – bolest břicha, zvětšení jater a ascites. V roce 1899 patolog Hans Chiari dokumentoval histopatologické nálezy, které jsou dosud známy jako Budd-Chiari syndrom (BCS) [6,21]. Trombóza jaterních žil – Budd-Chiari syndrom – představuje závažný stav spojený s velkou morbiditou a může nemocného ohrožovat na životě. Výskyt v populaci se udává 1/100 000 [1].

Tento syndrom je definován jako obstrukce hepatálního průtoku kdekoliv od úrovně jaterních žil do vyústění dolní duté žíly do pravé síně, bez ohledu na etiologii obstrukce [5]. Definice vylučuje funkční obstrukci toku kvůli pravostrannému srdečnímu selhání. Z definice syndromu jsou také vylučovány venookluzivní choroba jater a syndrom sinusoidální obstrukce [20]. Rovněž obliterační hepatokavopatie [13], dříve označovaná jako membránová obstrukce dolní duté žíly, má většinou specifickou etiopatogenezi, klinické projevy a průběh. Dnes kromě vrozené příčiny byla popsána i příčina

posttrombotická [7,8,19] a také souvislost s hepatocelulárním karcinomem [8]. V našem článku se zabýváme přínosem hematologa při diagnostice příčiny BCS, v terapii základního, průvodního hematologického onemocnění a také při monitorování antikoagulační terapie.

Etiopatofyziologie a histologický nálezy

Obstrukce jedné hlavní jaterní žíly je klinicky němá. Obstrukce dvou nebo tří hlavních jaterních žil vede k hemodynamickým změnám. První změnou je pak zvýšení tlaku v sinusoidách. To vede k zvětšení jater a bolesti, dále k dilataci sinusoidů a městnání, ke vzniku ascitu a portální hypertenze. Druhou hemodynamickou změnou je snížení průtoku v sinusoidách, snížení portálního průtoku, ale perfuze v arteriích se zvyšuje. Tyto změny se podílejí na poškození jaterních buněk. Proto ve více než 70 % případů dochází k nezánětlivé nekróze jaterních buněk centrilobulárně. Během několika dalších týdnů se vyvine v této oblasti fibróza. Pokud je

současně přítomna portální obstrukce (10–20 % případů), může fibróza převládat v periportální oblasti. Během několika měsíců může dojít k modulární regeneraci a konečně k rozvoji jaterní cirhózy.

Klinický průběh a diagnóza

K podezření na toto onemocnění vede bolest břicha nad pupkem a pod pravým žeberním obloukem, nauzea a zvracení. Nemocný si může všimnout žlutého zabarvení sklér a kůže, zvětšení objemu břicha (ascites). V této situaci se také většinou dostane k lékaři. Dle panelu expertů [9] by mělo být vysloveno podezření na BCS při splnění následujících: bolest břicha v horní polovině, rozvoj ascitu a hepatomegalie při negativní anamnéze předchozího jaterního onemocnění. Někteří jedinci se dostanou k lékaři pro projevy portální hypertenze – krvácení z jícnových varixů či refrakterní ascites. Po vyslovení podezření na tento syndrom je nezbytné provést další vyšetření k potvrzení či vyloučení onemocnění. K tomu nám slouží zobrazovací

vyšetření. Ultrazvuk s dopplerovským měřením toku má senzitivitu více než 75% [9] a je obvykle prvním vyšetřením. Pokud nezískáme tímto vyšetřením diagnózu, je nutné provést CT vyšetření či ještě lépe vyšetření pomocí magnetické rezonance. U některých nemocných (většinou s jaterní cirhózou) není diagnóza potvrzena ani po těchto 2 prvních krocích. Třetím přístupem je provedení venografie, která umožňuje přesné popsání obstrukce a také měření tlaku. Současně lze provést jaterní biopsii, která vyloučí venookluzivní chorobu jater (VOD) a jaterní cirhózu jiné etiologie.

Průběh choroby bývá rovněž rozdělován na fulminantní, akutní, subakutní a chronický [12]. Fulminantní průběh je naštěstí poměrně vzácný a je charakterizován rozvojem jaterní encefalopatie během 8 týdnů od rozvoje ikteru. Akutní průběh má rychlý začátek s rozvojem ascitu a nedojde k rozvoji kolaterálního oběhu. Chronický průběh vzniká většinou na pozadí jaterní cirhózy. Nejčastěji se vyskytuje forma subakutní s pomalým rozvojem ascitu, minimálním hepatocelulárním poškozením a rozvojem jaterních a portálních kolaterál.

Příčiny Budd-Chiari syndromu

Příčiny můžeme z hlediska hematologa rozdělit na:

- a) hematologické
- b) jiné

Někteří autoři [5] také rozlišují primární BCS a sekundární BCS. Jako primární je při intraluminální obstrukci (trombóza aj.), jako sekundární, pokud je lumen utlačováno zvenčí (nádor, absces, cysta).

A. Hematologické příčiny:

1. myeloproliferativní onemocnění (MPD)
2. vrozené trombofilní stavy
3. antifosfolipidový syndrom (APS)
4. paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)
5. kombinované etiologie – trombofilní stav + užívání hormonální

antikoncepce (OC), MPD + OC, MPD + trombofilní stav + OC

6. srpkovitá anémie

B. Jiné:

1. nádory
2. infekční onemocnění
3. zánětlivé onemocnění
4. vrozené malformace
5. traumata
6. užívání hormonální antikoncepce, gravidita

Dále se budeme věnovat příčinám hematologickým. Polovinu hematologických příčin tvoří Ph– myeloproliferativní onemocnění (MPD), a to hlavně pravá polycytemie (PV) a esenciální trombocytemie (ET). Často není obraz jednoznačně vyhrazen a charakteristické je, že v době manifestace Budd-Chiari syndromu jedinci nesplní diagnostická kritéria MPD. V případě podezření na PV je i přes velmi závažný klinický stav nápadná velmi nízká FW. K typickému obrazu MPD může dojít během několika dalších měsíců. Doporučený postup diagnostiky a terapie MPD je popsán podrobně ve Vnitřním lékařství [14]. K nezbytným vyšetřením dnes patří i stanovení mutace JAK2 kinázy V617F (Janus Kináza 2). Tato mutace se vyskytuje u PV v 65–97% případů, v 23–43% ET a 35–95% u idiopatické myelofibrózy [4]. Je spojována s vyšším rizikem žilní trombózy u Ph– MPD [16]. Na druhém místě mezi příčinami jsou vrozené či získané trombofilní stavy, které jsou identifikovány v 30–40% případů. Měly by být vyšetřeny u všech jedinců s Budd-Chiari syndromem [22]. Z vrozených trombofilních stavů je to především mutace F V Leiden, ze získaných antifosfolipidový syndrom (APS). Často k rozvoji syndromu dochází v případě Leidenské mutace, např. po nasazení hormonální antikoncepce či v graviditě. Nezřídka se jednotlivé příčiny kombinují, takže prokážeme počínající MPD, vrozený trombofilní stav a např. užívání OC. Stanovení správné diagnózy vrozeného trombofilního stavu není jednoduché

a patří do rukou zkušeného hematologa. Nemocného na našem pracovišti vyšetřujeme na následující *vrozené trombofilní stavy*: stanovení proteinu C, proteinu S, antitrombinu, vyšetření na přítomnost mutace F V Leiden a mutace protrombinu 20210A.

Získaný trombofilní stav: přítomnost protilátky typu lupus antikoagulans (LA): APTT, PT, APTT s reagenty citlivou a LA, ředěný test s jedním Russelovým žmijem (dRVVT). V případě prodloužení provádíme korekce plazmou a při podezření na LA jsou pak prováděny konfirmační testy s přidáním destičkového fosfolipidu či s přidáním hexagonálních fosfolipidů. V rámci podezření na APS také provádíme vyšetření antikardiolipinových protilátek (ACA) a protilátek proti β -2-glykoproteinu I. Dále provádíme následující vyšetření: F VIII, fibrinogen, D dimer, trombinový čas, stanovení homocysteinu po 12 hodin lačnění. Proč stanovení správné diagnózy patří do rukou zkušeného hematologa? Není těžké vyšetřit molekulárně biologicky přítomnost či nepřítomnost F V Leiden nebo mutace F II 20210A, ale stanovení deficitu antitrombinu, proteinu C, proteinu S či přítomnosti cirkulující protilátky typu lupus antikoagulans není vždy jednoduché. Pro správnou interpretaci výsledku je třeba znát čas odběru (ve vztahu k fázi onemocnění, k tíži jaterního postižení) a současně podávanou terapii. Většinou je vyšetření potřeba opakovat, než můžeme spolehlivě stanovit diagnózu vrozeného trombofilního stavu. Např. stanovení deficitu proteinu C a S je svízelné z pohledu jaterního poškození v úvodu onemocnění a v případě dlouhodobé antikoagulační terapie.

Mezi vzácnější hematologické příčiny patří PNH a srpkovitá anémie.

Terapie

Vzhledem k nízké četnosti tohoto syndromu neexistuje jediná prospektivní randomizovaná studie, která by porovnávala konzervativní postup s chirurgickou intervencí [10]. Různorodost příčin, místo obstrukce, a tudíž akut-

nost stavu pak vede ke zvolení terapeutického přístupu, který je založen na zkušenosti centra a klinickém úsudku. V každém případě je cílem terapie odstranění obstrukce, a tedy prevence jaterního poškození. Terapie se skládá z:

- A. základního onemocnění, resp. vyvolávající příčiny
- B. obstrukce – v případě trombózy – terapie antikoagulační či fibrinolytické
- C. portální hypertenze

V případě terapie portální hypertenze je dnes na prvním místě u Budd-Chiari syndromu TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémový zkrat). Hematolog je cenným pomocníkem v terapii základního onemocnění a v monitorování antikoagulační terapie. Tato terapie je spojena s vyšším rizikem krvácení vzhledem k časté koagulopatii při hepatopatii či mírné trombocytopenii (ta nebývá přítomna u MPD). Doporučujeme terapeutické dávky heparinu (UFH) či nízkomolekulárního heparinu (LMWH), a to i v případě zavedeného TIPSu. V případě UFH je nutné časté monitorování pomocí APTT (první 2 dny jistě 4krát denně). Ačkoliv terapii LMWH běžně laboratorně nemonitorujeme, měření antiXa považujeme v této indikaci za výhodnou. Hladinu antiXa doporučujeme udržovat v terapeutickém rozmezí. Jedinou výhodu UFH ve srovnání s LMWH je v této situaci možnost promptní eliminace UFH protaminsulfátem (v případě krvácení či akutního intervenčního zákroku). V této terapii pokračujeme po dobu 7–10 dnů a po zlepšení klinického stavu a jaterní léze převádíme nemocného na perorální antikoagulační terapii warfarinem v terapeutickém rozmezí INR 2–3. Antikoagulační terapie je dlouhodobá, často celoživotní [2]. Vedení antikoagulační terapie (jistě v začátku) patří také zkušenému hematologovi, a to ze dvou důvodů. Jednak kvůli vyššímu riziku krvácení v době zahajování terapie a také kvůli obtížnosti monitorování, pokud je přítomna cirkulující protilátka typu lupus antikoagu-

lans. Proto je frekvence kontrol INR zpočátku větší, po dosažení stabilních hodnot INR je pak možno tyto jedince monitorovat standardně v 4týdenních intervalech. Nedávná studie [3] prokázala, že při dobře nastavené antikoagulační terapii není vyšší riziko gastrointestinálního krvácení, pokud je současně podávána gastroprotektivní medikace. Pokud bychom v terapii akutního trombotického uzávěru použili terapii trombolytickou, pak je preferováno podání lokálně katétre, a ne celkově, a lékem volby je tkáňový aktivátor plazminogenu [17]. V případě diagnostikovaného Ph- MPD je pak pro prognózu nemocného nutná správná terapie tohoto onemocnění [2]. V případě vyššího hematokritu je na 1. místě indikována venepunkce. V případě trombocytémie je esenciální normalizace počtu trombocytů. Hodnoty trombocytů v době manifestace syndromu nikdy nebývají zvýšené natolik, aby vyžadovaly trombocytaferézu. Již při podezření na MPD nasazujeme trombo redukční terapii, a to buď cytostatickou terapii hydroxyureou (Litalir), nebo terapii Anagrelidem (Thromboreductin) [11,15,18]. Tu preferujeme vzhledem k faktu, že jsou často postiženi jedinci v produktivním věku s dlouhodobou životní prognózou. Tito jedinci jsou celoživotně dispenzarizováni v centru pro trombózu a hemostázu.

Závěr

Budd-Chiari syndrom patří mezi méně častá onemocnění, ale vzhledem k závažnosti stavu a rozmanitosti příčin vyžaduje rychlý diagnostický a terapeutický přístup. V našem sdělení jsme chtěli zdůraznit úlohu hematologa v multidisciplinárním přístupu k diagnostice a terapii tohoto syndromu.

Literatura

1. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2693–2696.
2. Briere JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with

myeloproliferative disorders: Diagnosis and management. *Semin Tromb Hemost* 2006; 32: 208–218.

3. Condat B, Pessione F, Hillaire S et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490–497.
4. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128: 275–290.
5. Horton JD, San Miquel FL, Ortiz JA. Budd-Chiari syndrome: illustrated review of current management. *Liver Int* 2008; 1478: 455–466.
6. Chung RT, Iafrate AJ, Amrein PC et al. Case records of the Massachusetts general hospital. Case 15–2006. A 46-year-old woman with sudden onset of abdominal distention. *N Engl J Med* 2006; 354: 2166–2175.
7. Kage M, Arakawa M, Kojiro M et al. Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102: 2081–2090.
8. Kew MC, Hodgkinson HJ. Membranous obstruction of the inferior vena cava and its causal relation to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 1–7.
9. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38: 364–371.
10. Langlet P, Valla D. Is surgical portosystemic shunt the treatment of choice in Budd-Chiari syndrome? *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 155–160.
11. Melear JM, Goldstein RM, Levy MF et al. Hematologic aspects of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with special reference to myeloproliferative disorders. *Transplantation* 2002; 74: 1090–1095.
12. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578–585.
13. Okuda K. Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 15–26.
14. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytémie a trombocytémie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51: 741–751.
15. Penka M, Doubek M, Schwarz J et al. Anagrelid v léčbě esenciální trombocytémie a dalších myeloproliferací s trombocytemií sledovaných v registru pacientů ČR. *Vnitř Lék* 2006; 52: 498–503.
16. Robertson B, Urquhart C, Ford I et al. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: rela-

tionships with JAK2 V617 F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J Tromb Haemost* 2007; 5: 1679–1685.

17. Sharma S, Texeira A, Texeira P et al. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004; 40: 172–180.

18. Schwarz J, Pytlík R, Doubek M et al. Analysis of risk factors: the rationale of the guidelines of the Czech Hematological Society for diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative disorders with

thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 231–245.

19. Terabayashi H, Okuda K, Nomura F et al. Transformation of inferior vena caval thrombosis to membranous obstruction in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology* 1986; 91: 219–224.

20. Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 14.

21. Wang ZG, Zhang FJ, Yi MQ et al. Evolution of management for Budd-Chiari syn-

drome: a team's view from 2565 patients. *ANZ J Surg* 2005; 75: 55–63.

22. Zimmerman MA, Cameron AM, Ghobrial RM et al. Budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 259–273.

doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: PetrDulicek@seznam.cz

Doručeno do redakce: 30. 3. 2008

Přijato po recenzi: 20. 5. 2008

Oznámení schůzí

Slavnostní seminář Endokrinologického ústavu a Subkatedry endokrinologie IPVZ Praha ke 100. výročí narození doc. MUDr. Karla Šilinka, zakladatele Endokrinologického ústavu v Praze

Seminář se koná 10. října 2008 (pátek) od 13.30 do 15.00 hod v posluchárně kláštera Římské unie sv. Voršily, Národní tř. 8, Praha 1

Program:

1. Význam doc. K. Šilinka, zakladatele Endokrinologického ústavu, pro českou endokrinologii – *prof. Stárka*
2. Zásadní role doc. K. Šilinka při řešení jodového deficitu v Československu – *prof. Zamrazil*
3. Doc. K. Šilink – význam pro použití radionuklidů v medicíně a léčbu karcinomu štítné žlázy – *doc. Vlček*
4. Doc. K. Šilink a steroidní endokrinologie – *prof. Hampl*
5. Doc. K. Šilink a využití kybernetiky v endokrinologii – *doc. Bílek*
6. Odkaz doc. K. Šilinka a perspektivy Endokrinologického ústavu – *doc. Hainer*