

## Olgu Sunumu

# Plazminojen Aktivatör İnhibitör Mutasyonuna Bağlı Budd Chiari Sendromu ve Kronik Karaciğer Hastalığı: Bir Olgu Sunumu

Budd Chiari Syndrome Induced By Plasminogen Activator Inhibitor Mutation And Chronic Liver Disease: A Case Report

Yasir Furkan Çağın<sup>1</sup>, Yüksel Seçkin<sup>2</sup>, Emin Bodakçı<sup>2</sup>, Mahmut Şahin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya

## Özet

Budd-Chiari sendromu hepatik venöz kan akımının, terminal hepatik venüllerden sağ atriuma kadar herhangi bir seviyede engellenmesi sonucunda oluşan bir konjestif hepatopatidir.

35 yaşında erkek hasta karında şişlik ve vücutta sararma şikayetleriyle hastanemize başvurdu. 10 yıl öncesinde renal trombüs tespit edilen hastanın laboratuvar değerleri kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olup dekompanse siroz gelişmişti. Viral, otoimmün ve metabolik nedenler dışlandı. Trombofili panelinde, plazminojen aktivatörü inhibitörü mutasyonu açısından 4G/4G(homozigot) idi. Yapılan görüntüleme tetkiklerinde hepatik, renal ven, sol ana iliak ven, eksternal iliak ve ana femoral vende yaygın trombüsler görüldü. Özofagus varisleri açısından primer profilaksiye alındıktan sonra antikoagülan tedavi başlandı. Medikal tedaviye dirençli olan hasta karaciğer transplantasyonu yapılmak üzere Genel Cerrahi Organ Nakli bölümüne devredildi.

Bu olguyu, Budd Chiari sendromunu oluşturan plazminojen aktivatör inhibitör mutasyonunun dekompanse siroz yapması dışında karın bölgesinin değişik vasküler alanlarında da tromboz oluşturarak farklı bir klinik seyir göstermesi nedeniyle klinisyenlerin dikkatine sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Budd Chiari sendromu, plazminojen aktivatör inhibitör mutasyonu, siroz.

## Abstract

Budd-Chiari syndrome is a congestive hepatopathy that characterized by occlusion of the hepatic venous outflow tract that can be located at any level from the terminal branches of the hepatic venules to the level of the right atrium.

35-year-old male patient was admitted to our hospital with complaints of abdominal swelling, and jaundice. The laboratory values of the patient who had renal thrombosis 10 years ago, were consistent with chronic liver disease and he has advanced decompensated cirrhosis. Viral, autoimmune and metabolic causes were excluded. In thrombophilia panel, plasminogen activator inhibitor mutation was for 4G / 4G (homozygous). Liver imaging demonstrated hepatic, renal, left common iliac, external iliac and femoral vein thrombosis. Anticoagulant therapy was started after primary proflaxis of esophageal varices. The patient with refractory to medical treatment was transferred to General Surgery and Organ Transplantation Department for liver transplantation.

We wanted to report this case because of a different clinical course with forming of extensive vascular thrombosis in different areas of the abdomen besides Budd Chiari syndrome and decompensated cirrhosis due to plasminogen activator inhibitor mutation.

**Keywords:** Budd Chiari Syndrome, plasminogen activator inhibitor mutation, cirrhosis.

## Giriş

Budd-Chiari sendromu hepatik venöz kan akımının, terminal hepatik venüllerden sağ atriuma kadar herhangi bir seviyede engellenmesi sonucunda oluşan nadir bir hastalık olup, sıklıkla ölümcül seyreden bir konjestif hepatopatidir (1). Budd- Chiari sendromu; idiopatik, dıştan bası oluşturan sebepler ve kalıtsal veya edinsel trombofilik hastalıklara bağlı oluşabilir (2). Klasik olarak daha önceden sağlıklı genç bayanlarda ani başlayan karın ağrısı, asit, hepatomegali ile kendini göstermektedir. Budd-Chiari sendromunun etyolojisi en sık, karaciğer çıkış damarlarının trombozuna yol açan alttaki trombotik duruma bağlıdır. Hem kalıtsal hem de edinsel prokoagulant bozukluklar, hastaların yaklaşık %75'inde Budd-Chiari sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Sıklıkla aynı hastanın %25'inde, birçok neden birarada görülmektedir (3).

Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) mutasyonu nadir görülen kalıtsal bir trombofilik hastalıktır. PAI, en önemli doku plazminojen aktivatörü inhibitörüdür. PAI, fibrinolizisin inhibisyonuna yol açarak tromboza yol açmaktadır (4, 5). Hastalığın seyri, hızla asit sıvısı birikimi ve hepatik yetmezliğin ortaya çıktığı akut form veya semptomların birkaç ay içinde geliştiği subakut form

şeklinde olabilir. Hatta hastalığın kronik ilerleyici formu da tanımlanmıştır.

Bu olguyu sunuş amacımız Budd Chiari sendromunu oluşturan plazminojen aktivatör inhibitör mutasyonunun dekompanse siroz yapması dışında karın bölgesinin değişik vasküler alanlarında da tromboz oluşturan farklı bir klinik seyir göstermesidir. Bu nedenle olgunun klinik seyrinin nadir ve farklı olduğu düşünülmüştür.

## Olgu

35 yaşında erkek hasta karında şişlik ve vücutta sararma şikayetleriyle başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde, skleralar ikterik, karın distandü, göbeğin 3 cm altında başlayıp açıklığı yukarı bakan ve pozisyonla yer değiştiren asit, splenomegali mevcuttu. Asit sıvısının analizinde serum asit albumin gradienti 1,9 sonucu ile portal hipertansif asit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hasta 10 yıl önce karın ağrısı nedeniyle gittiği merkezde renal trombüs tespit edilmiş ancak hastaya takip önerilmiş. Hastanın diğer laboratuvar bulgularında albumin: 2.8gr/dL, direk bilirubin: 2.7 mg/dL, total bilirubin: 4.6 gr/dL, AST: 466 U/L, ALT: 435 U/L, GGT: 491 U/L, LDH: 733 U/L, WBC: 7500/mcL, PLT: 121000, HGB: 7.4 gr/dL, INR: 1.4, APTT: 37.7 sn

olarak raporlandı. Viral ve otoimmün hepatit markırları negatif tesbit edilen hastanın radyolojik incelemeleri şöyledi: Portal doppler USG'de; karaciğer kraniokaudal boyutu 140 mm ölçülmüş, parankim heterojen ve kontürlerin düzensiz olduğu görüldü. Vena porta çapı 15 mm artmış ölçüldü. Portal ven akım yönü hepatofugal olduğu saptandı. Hepatik vende trombüs izlendi. Dalak kontür, konfigürasyon, ekojenitesi normal, boyutu 18 cm, artmış saptandı. Splenik ven normal olarak ölçüldü. Dalak hilusunda kollateral dolun izlendi. Tüm karın tomografisinde: Karaciğer sınırları düzensiz, kabalaşmış, hepatic vende trombüs (Resim 1), batın tüm kadranlarda yaygın asit tespit edildi. Sol renal ven net değerlendirilemedi (kronik trombüs), sağ renal vende trombüs (Resim 2), bilateral perirenal alanda, posteriorda ve sol kadranlarda daha belirgin olmak üzere yaygın dilate kollateral vasküler yapılar (Resim 3), sol ana iliak ven, eksternal iliak (Resim 4), ana femoral vende yaygın trombüsler görüldü. Trombozun etyolojisi ile ilgili yapılan trombofil panelinde: Protrombin gen (PTHG20210A), Faktör V leiden (G1691A), MTHFR(A1298C) mutasyonu bakımından normal, plazminojen aktivatör inhibitörü mutasyonu açısından 4G/4G (homozigot) şeklinde raporlandı.

Hasta bu bulgular ışığında plazminojen aktivatör inhibitörü mutasyonuna bağlı Budd-Chiari sendromu olarak değerlendirildi. Yapılan gastroskopide grade 3 özofagus varisleri saptanan hastanın tedavisine profilaktik beta bloker eklendi. Antikoagulan tedavi başlandı. Hasta Child klasifikasyonuna göre skor 10, evre C olarak sınıflandırıldı. Medikal tedaviye dirençli asiti olan hastaya Genel Cerrahi Organ Nakli Bölümü ile birlikte karaciğer nakli kararı verildi.

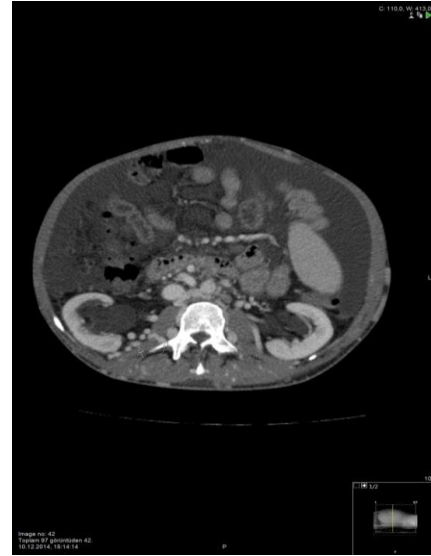
#### Tartışma

Budd-Chiari sendromu nadir görülen bir hastalık olmakla beraber prevalans değerleri sadece üçüncü basamak hastane kayıtlarına dayandığı için verilen prevalans değerleri tahmini değerlerden düşüktür. Yüksek mortalite ve düşük karaciğer transplantasyon oranından dolayı da ciddi bir hastalık olmaya devam etmektedir (6).

Budd-Chiari sendromu, idiyopati olabileceği gibi neoplazi veya kanın hiperkoagülabilité patolojileri gibi hepatic venlerin trombozuna yol açan trombotik olaylar veya dıştan bası sonucu da ortaya çıkabilir (7). PAI-1 genin 4G/5G, 4G/4G hatta 5G/5G polimorfizminin de trombotik olaylar



Resim 1. Hepatik ven trombozu



Resim 3. Perirenal yaygın dilate kollateral venler



Resim 2. Renal ven trombozu



Resim 4. İliak ven trombozu

için risk faktörü olduğu gösterilse de bunun rolü tam olarak anlaşılamamıştır (8, 9). Ancak özellikle PAI-1 genin 4G delesyon polimorfizmin taşıyıcıları ile çeşitli organlardaki tromboz arasında anlamlı bir birliktelik tespit edilmiştir (10). Bizim olguda da hepatik ven dışında renal, femoral ve iliak vende de tromboz görülmüştür. Bizim olguda eş zamanlı bir protrombotik patolojiye rastlanmadığı gibi, yapılan çalışmalarda da PAI-1 gen mutasyonuna ek risk faktörü olarak faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu gibi protrombotik patolojilerin birlikteliği gösterilememiştir (10).

Budd-Chiari Sendromunda hepatik ven trombozunun kendini göstermesi farklılık göstermektedir. Bazen tamamen asemptomatik (%20) olabileceği gibi yavaşça gelişen asit, karın ağrısı ve hepatomegaliyi içeren klasik triad ile de semptomatik olabilmektedir. Semptomatik oluşu kronik süreçte gelişebileceği gibi akut karaciğer yetmezliği ile de kendini gösterebilmektedir. Bu durumun daha çok trombozun gelişim sürecine, kollateral gelişimi ve hepatosellüler hasarın derecesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ancak akut olarak sınıflandırılan hastaların %50'sinden fazlasında da histolojik olarak kronik karaciğer (fibrozis veya siroz) bulguları mevcuttur (11, 12). Bizim olguda asit yavaşça gelişmiş olup yaklaşık 10 yıllık trombozun varlığına dair bir öykü mevcuttur.

Kan akımının obstrüksiyonu sonucunda oluşan venöz staz ve konjesyon, portal hipertansiyon ve hipoksik hepatosellüler hasar meydana getirmektedir (13). Portal hipertansiyon gelişen bu hastalarda sonuçta siroz gelişmektedir. Budd-Chiari sendromunun patofizyolojisi çok iyi anlaşılmıştır ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS); karaciğer transplantasyonu gibi tedavi seçenekleri olmasına rağmen morbidite ve mortalite hala çok yüksektir (14). Tedavinin anahtar rolü; sistemik antikoagülanlar ve seçilmiş olgularda lokal trombolitik tedavi ile medikal destek tedavisidir. Sistemik antikoagülasyon tedavisinin etkinliği hususunda tartışmalar devam etmesine rağmen hala bu tedavi önerilmektedir. Bu tedavilere cevap alınamaması durumunda daha invaziv tedaviler uygulanmaktadır. TIPS'in ve medikal tedavinin başarısız olduğu son dönem karaciğer hastaları için bir kurtarma tedavisi olarak karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir (15). Bizim olguda, antikoagülan kullanmasına rağmen rekanalizasyon görülmedi. Refrakter asiti de olan hastada karaciğer transplantasyonu düşünüldü.

Sonuç olarak Budd-Chiari sendromu seyrek görülen, yeterli şekilde tedavi edilmediğinde prognozu kötü olan bir hastalıktır. PAI-1 genin 4G alelleri çeşitli organların damarlarındaki tromboz gelişimi için bir risk faktörüdür. Erken tanı ve başarılı tedavi hayati önem taşımaktadır. Kronik karaciğer hastalığı bulguları gösteren, refrakter asidi olan hastalar ve karaciğer fonksiyon testleri orta derecede bozuk olan hastalarda özellikle Budd-Chiari sendromu düşünülmelidir. Siroz ve hepatosellüler disfonksiyonlu hastalarda, karaciğer transplantasyonu önerilmektedir. Altaki nedene bağlı olarak hastalar uzun süre antikoagulan tedavisine ihtiyaç gösterirler.

#### Kaynaklar

1. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'Era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*. 2013; 57(5): 1962-8.

- Kim-Schluger L. Budd-Chiari Syndrome. *Mount Sinai Expert Guides: Hepatology* 2014; 294-300.
- Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Inter Med* 2009; 151(3): 167-75.
- Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the human-plasminogen-activator-inhibitor-1 gene. *Eur J Biochem* 1988; 176(3): 609-16.
- Collen D, Lijnen H, Plow EF. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol/hematol* 1986; 4(3): 249-301.
- Pavri TM, Herbst A, Reddy R, Forde KA. Budd-Chiari syndrome: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16236.
- Menon KN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350(6): 578-85.
- Luomala M, Elovaara I, Ukkonen M, Koivula T, Lehtimäki T. Plasminogen activator inhibitor 1 gene and risk of MS in women. *Neurology* 2000; 54(9): 1862-4.
- Roest M, van der Schouw YT, Banga JD, Tempelman MJ, de Groot PG, Sixma JJ, et al. Plasminogen activator inhibitor 4G polymorphism is associated with decreased risk of cerebrovascular mortality in older women. *Circulation* 2000; 101(1): 67-70.
- Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol* 2002; 71(2): 89-93.
- Martens P, Nevens F. Budd-Chiari syndrome. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(6): 489-500.
- Özgür R, Maviş O, Karataş ŞO, Engin M, Gençay M, Uçar ZA. Budd-Chiari Sendromu (Olgu Sunumu). *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 48(3): 184-188.
- Janssen HL, Garcia-Pagan J-C, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla D-C. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38(3): 364-71.
- Fitsiori K, Tsitskari M, Kelekis A, Filippiadis D, Triantafyllou K, Broutzos E. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of Budd-Chiari syndrome patients: results from a single center. *Cardiovas İnterv Radiol* 2014; 37(3): 691-7.
- Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006; 44(5): 1308-16.

#### Sorumlu Yazar:

Yasir Furkan ÇAĞIN  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji Bilim Dalı,  
E-mail: yafur@hotmail.com