

Kombine protein C,S ve antitrombin III eksikliğine bağlı gelişen Budd-Chiari sendromu olgusu

Dr. Mehmet YILMAZ¹, Dr. Erdal ESKİOĞLU¹, Dr. Tankut KÖSEOĞLU¹,
Dr. Meltem AYLI², Dr. Ayşegül BABALI¹

Ankara Numune Hastanesi, 2. Dahiliye (Gastroenteroloji) Kliniği¹, Hematoloji Kliniği², Ankara



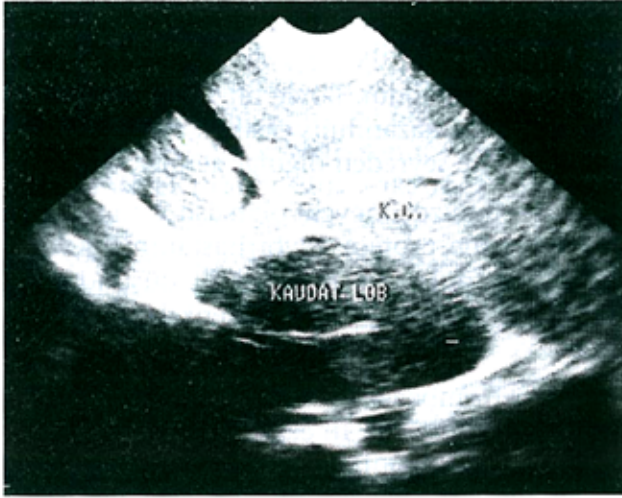
Dr. Mehmet YILMAZ

Budd-Chiari sendromu hepatic venlerin karaciğer (KC) lobülüne girişinden vena cava inferiora (VCI) kadar olan herhangi bir yerdeki tıkanıklığını ifade eder. Sendrom hepatomegali, karın ağrısı, asit tablosu ile giden ve zon 3'de sinuzoidal genişleme ve göllenmelere sebep olan bir hastalıktır.

Ensık tromboz nedenleri; Polisitemia vera, myeloproliferatif sendromlar, parosismal nokturnal hemoglobinüri, oral kontraseptifler, hiperkoagülopati durmları, VCI'un renal cell ca ve hepatocellüler ca ile invazyonu, protein C

(C), protein S (PS), antitrombin III (AT III) eksikliğidir. Türkiye'de alveolar kist hidatik ve Behçet hastalığı Budd-chiari sendromunun en sık nedenidir (8).

Budd-Chiari akut veya kronik formda gelişir. Akut form ani gelişen bir tablodur. Klinikte şiddetli sağ üst kadranda ağrısı, kusma, genel durum bozukluğu, hepatomegali, asit, ve belirgin sarılık ile kendini gösterir. Venöz tıkanıklık komplete ise akut karaciğer yetmezliği ve kanama ile hızla ölüm meydana gelir. Bu hastalarda renal karsinom, primer karaciğer kanseri ve polisitemi vardır. Kronik formda ise; hepatic venöz oklüzyon yavaş ve progressif olarak oluşur. Klinik bulgular daha yavaş gelişir. Kronik KC hastalığı bulguları ve siroz meydana gelir. Hepatomegali, asit, splenomegali ve periferik siroz bulguları meydana gelir. Bu hastalarda kaudat lobda büyüme görülebilir ve büyükçe tümörü andırır (Resim 1) Budd-Chiari sendromunda olduğu gibi herhangi bir damar içinde tromboz oluşması için endotel hasarı veya koagülasyon sisteminin herhangi bir sebeple aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmaların baskılanması gereklidir. Antikoagülan mekanizmalar çok karışık ve kompleks bir sistem olmakla birlikte bu sistem içinde PS, PC ayrıca AT III gibi doğal inhibitörler oldukça



Resim 1. Ultrasonografide kaudat lobda büyüme ve pseudotümör görünümü



Resim 2. V. Cava Inferiorda trombüse bağlı darlık ve duvarında elastisite kaybı ve yaylanma gösteren vena cava grafi

önemli rol oynarlar. Bu inhibitörlerden herhangi birinin tek veya kombine eksiklikleride nadir görülmekle birlikte klinikte tromboz ile ortaya çıkar. Bu olguda budd-Chiari sendromuna neden olan PS, PC ve AT III eksikliği tartışılacaktır.

OLGU

25 yaşındaki kadın hasta bir hafta önce başlayan karın şişliği yakınması ile başvurdu. Şişliği giderek artış göstermiş. Ateş, ishal, kabızlık kusma olmamış. 6 ay önce bacaklarında şişlik olmuş. Bu sebeple hastaneye yatmış. Bacaklarında damar tıkanıklığı olduğu söylenmiş. 2, 5 mgr. kumadin verilerek taburcu edilmiş. Alınan öyküde oral kontraseptif kullanımı, gebelik, cerrahi girişim, geçirilmiş kaza anamnezi yoktu.

Yapılan fizik incelemede; Ateş; 38 derece, Nb; 120/dak. ritmik ve tatikardikti. KB; 100 / 50 mmhg. anemik görünümde, konjktivalar soluk ve subikterikti. Karın bombe venöz kolateraller ve belirgin asit mevcuttu. Asit nedeniyle KC ve dalak palpasyonla değerlendirilemedi. Laboratuvar incelemelerinde; idrar dansitesi 1025, protein (+), ürobilinojen (+++), mikroskopide 8-10 lökosit vardı. Hb; 10,

5 gr/dl, BK; 8400/mm³, MCV; 69 fl; 19.4 piko-gram, htc; % 31, 4, trombosit; 165000 / mm³. PT; 21, 2 saniye, aPTT; 34 saniye, SD; 28 mgr. SDBK; 292 mgr. SGOT; 390 ü/ml, SGPT; 140 ü/ml, LDH; 528, Total protein; 44 gr / L, Albümin; 30 gr / L, Globulin; 14 gr/L, T. Billuribin; 57, 2 mmol/L, D.Billuribin; 17, 5 mmol/L. Tüm hepatit markırları negatifti. Asit mayi incelemesinde; protein (+++) (500mgr/dl), Glukoz; (++) (100mgr/dl) liği dışında diğer değerler normaldi. PC; 0.6 mgr /dl (N: 1.82-3.9 mgr/dl), PS; 10.2 mgr /dl (N; 12-21 mgr/dl), ATIII; % 47 (N; % 85-115)ominal sonografi; KC epigastriumda kot kenarını 7 cm geçiyordu, midklavikular hatta geçmiyordu. KC kaudat lobu normalden büyüktü. V.Hepatika ve dalları net olarak izlenemedi. Budd-Chiari ile uyumlu görüntü alındı (Resim 2).

Pelvik sonografide; intrapelvik serbest mayi tespit edildi. Rektoskopi ve özofagogastroduodenoskopi normal bulundu. Ekokardiyografide minimal perikardiyal mayi tespit edildi. Akciğer anterior-posterior grafide diyafragmada hafif yükselme mevcuttu. Inferior vena cava grafide; iliak venler proksimalde tıkalı bulundu. Sağ brakial venden girilerek yapılan vena cava grafide; renal ven girişi üst kısımdan hepatik

seviyeye kadar vena kava inferiorda düzensizlik ileri derecede daralma mevcuttu. Hepatik venler tıkalıydı. (Resim 2). KC biopsisinde; Sinüzoidlerde belirgin genişleme, konjesyone damar yapıları, portal alanda ise lenfo plazmositer hücre infiltrasyonu izlenmiş olup bu görünümün Budd-Chiari sendromu ile uyumlu olabileceği rapor edildi.

Hasta servise 23.11.95 tarihinde kabul edildi. Kombine AT III, PC, PS eksikliği ile birlikte Budd-Chiari sendromu (BCS) olarak değerlendirildi. Aldakton 100 mgr/gün ve B kompleksi vitamin başlandı. İki kez large volüm parasentez yapılarak her seferinde 6000 cc mayı boşaltıldı. Asidin sebat etmesi nedeniyle 40 mgr/gün Furosemid Aldakton tedavisine ilave edildi. Kısmi rahatlama oldu. Kumadin alımı sonrası kan düzeyleri azalabileceği düşünülerek AT III, PS, PC eksikliği tespit edilene kadar kumadin verilmedi. AT III, PS, PC eksikliği tespit edilince mgr/gün kumadin başlandı. Aralıklı olarak PT ve aPTT değerleri ölçülerek normalinin 1.5-2 misli değerinde tutulmaya çalışıldı. Bu 5 mgr. kumadin ile sağlandı.

AT III ekstresi verilmesi planlandı. Hasta aldakton 100 mgr, kumadin 5 mgr. ve B kompleks vitamin verilerek taburcu edildi. Bir ay sonra AT III uygulanmak üzere yeniden servise alındı. Hemogram ve biyokimyasal değerler özellik göstermiyordu. PT; 30.2 sn, PTT; 47 sn, PC; 1.1 mgr/L, PS; 10 mgr/L, AT III; % 45 idi. Kumadin bir hafta süreyle kesildi. PC, PS ve AT III eksikliği devam etmekteydi. Hastaya 50ü/kg ATIII verildi. AT III düzeyi % 47'ye çıktı. Bir gün sonra aynı doz tekrar edildi. ATIII düzeyi yeniden ölçüldü. Sonuç % 70 olarak geldi. AT III ölçümünün ve ekstresinin pahalı olması sebebi ile bir hafta sonra kumadine yeniden başlandı. Hasta aralıklı olarak kontrollere çağrıldı. PT, aPTT, ATIII düzeyleri bakıldı. Abdominal USG yapıldı. Sekiz aylık takipten sonra hastada siroz bulguları (KC'de küçülme, splenomegali, özefagus varis kanaması) ve kalp yetmezliği bulguları gelişti. Varis kanaması ve kalp yetmezliği nedeni ile hasta kaybedildi.

Otozomal dominant geçişi nedeniyle hastanın anne ve babasında PC, PS ve AT III düzeylerine bakıldı. Normal sınırlarda bulundu. Ancak babada bir tromboz öyküsü mevcuttu.

TARTIŞMA

Kombine AT III, PC, PS eksikliği çok nadir görülen bir tablodur. Böyle bir tablo karşısında akla ilk olarak kazanılmış eksiklik yapan ve protein kaybı ile seyreden olgular gelmektedir.

Bizim hastamızda mevcut olan asit yani periton boşluğu içine protein kaybı hastanın bu yolla her üç faktöründe kaybettirdiğini düşündürdü. Ancak teknik yetersizlikler nedeni ile asit mayiindeki PC, PS, ve AT III düzeyini saptayamadık.

BCS gibi trombozla seyreden bir olgunun etyolojisinde PC, PS, AT III eksikliğinin olayın sebebi olabileceği gibi olayın sonucunda olabileceğinin akılda tutulması gerektiği kanaatindeyiz. İleri derecede asit birikimi olan bu tip olgularda asit mayiinde de bu glikoproteinlerin düzeylerinin saptanması son derece aydınlatıcı olacaktır. Olayın etyolojik faktörü ne olursa olsun asit mayi içine olan bu kayıplar tromboembolik olayın ilerlemesine katkıda bulunacaktır. Bu proteinlerin replasmanı ile en azından olayın hızı kesilecek ve replasman tedavisi ile küratif sonuç alınacaktır. Ancak PS, PC preparatlarının Türkiye'de bulunmaması, AT III preparatlarının pahalı olması kullanımı kısıtlamakta hatta imkansız hale getirmektedir.

Jamieson ve arkadaşları 1976-1990 yılları arasındaki döneme ait 28 BCS vakası tanımlamışlardır. Bunların 13 tanesinde etyolojik faktör tespit edilebilmiştir. Bunlardan 4 vaka polisitemia rubra vera, 2 vaka megakaryositozis, 1 vaka AT III eksikliği, 1 vaka travma, 1 vaka gebelik, 4 vaka oral kontraseptif kullanımına bağlanmıştır (6). AT III, PC ve PS nin birlikte eksikliği rapor edilmemiştir.

Tombini inaktive eden faktörlerden biri de AT III dür. Koagülasyon sisteminin son ürünü olan trombin yapım hızı ile eşdeğer hızda inaktive edilerek koagülasyon sisteminin devamlılığı sağlanmaktadır. İlk kez 1939 da Brinkhaus tarafından tanımlanmıştır. Glikoprotein yapısındadır. 150 mikrogram/ml konsantrasyonunda bulunur. Yarılanma ömrü 42-48 saattir. AT III eksikliği konjenital veya akkiz olarak görülür. Konjenital eksikliği otozomal dominanttır. Hastalarda anormal gen % 90 feterozigottur. Homozigot formları çok nadirdir. Bu hastalar yaşamın ilk aylarında tromboembolik olaylarla kaybedilirler (3). Akkiz AT III eksikliği; Nefrotik sendrom, DIC, hemodiyaliz

hastalarında, yaygın neoplazmlarda, oral kontraseptif kullanımında vb. durumlarda görülür. Literatürde AT III eksikliği sebebi ile gelişen bir BCS olgusu tanımlanmış, bu olguya yapılan KC transplantasyonu küratif sonuç vermiştir (5). Bir esansiyel trombositoz vakasında KC transplantasyonu predispozan tromboembolik şartları ortadan kaldırmış ancak esas hastalığı tedavi etmemiştir. Transplantasyon sonrası antikoagülan tedavinin gerektiği rapor edilmiştir (5). AT III kullanımı eklamsi ve KC hastalıklarında tercih edilir, ancak diğer hastalıklardaki etkisi tam belli değildir (3).

PC 1960'da Seegers tarafından tanımlandı. Vitamin-K'ya bağımlı bir glikoproteindir. Plasmada 3-5 mikrogram/ml konsantrasyonunda bulunur. Yarılanma ömrü 6-9 saattir. Trombin +Endotel kaynaklı trombomodülün kompleksi tarafından aktive PS varlığında Fva ve FVIIIa'yı parçalar. Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörlerini inhibe eder. Bu şekilde PC-Trombin oluşumunu engeller. Fibrinolizisi arttırarak antitrombotik etki gösterir. PC eksikliğinde konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital geçiş otozomal dominanttır. Homozigot olgular erken dönemde massif trombozla kaybedilirken, heterozigot olguların çoğundasesemptomlar hafiftir. Ancak bu olgularda muhtelif faktörlerin yanı sıra, herhangi bir şekilde protein kaybı gibi nedenlerle trombozlar oluşabilir. PC eksikliğinde küratif tedavi yaklaşımı PC

konsantrelerinin kullanımıdır. Ancak yurdu-muzda bulunmaması ve çpk pahalı olması bunu engellemektedir.

PS 1980'de Walker ve arkadaşları tarafından tanımlandı. Vitamin-K bağımlıdır. KC de sentezlenen bir glikoproteindir. PC'nin kofaktörü olarak görev yapar. Plasma konsantrasyonu 25 mikrogram/ml dir. Yarılanma ömrü 42 saattir. PS eksikliğinde konjenital veya akkiz olabilir. Konjenital tip otozomal dominant geçiş gösterir. Heterozigot olgularda tromboemboli riski % 60 dır. Akkiz eksiklik olgularında PC ile büyük benzerlik gösterir (3). Normal gebelikte, KC hastalıkları ve DIC'de düzeyi düşebilir.

Şimdiye dek protein kaybı ile seyreden olgularda; PS, PC, AT III eksikliği belirgin şekilde tanımlanmamıştır. Ancak ambulator periton diyalizi uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda peritoneal dializat içine olan protein kaybı ile beraber PC, PS, AT III kaybıda tanımlanmıştır (9). Sunduğumuz bu olgudada hastada asit varlığı ile birlikte bu üç glikoproteinin eksikliği akla, asit mayi içine bu proteinlerin kaybını getirmektedir.

Bu tip tromboz olgularında klasik etyolojik faktörlerin yanı sıra protein kaybına eşlik edebilen bu koagülasyon faktörlerinde kaybı akla gelmelidir, ve uygun teknik imkanlara sahip merkezlerde serum ve asit mayiinde bu koagülasyon inhibitörlerinin düzeyleri saptanmalıdır kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Budd-Chiari syndrome, in Harrison's Principles of Internal Medicine. J. Dereck Jeefers and Stuart D. Boynton. 13 th Int. Ed. McGraw Hill Inc. 1994; 1489.
2. Hasan Telatar Prof. Dr. Budd-Chiari Sendromu, Gastroenteroloji, cilt 2. Birinci baskı. Ankara Hekimler Yayın Birliği 1993, 648-654.
3. G. Richard Lee M.D. et all. Thrombosis and Antithrombotik therapy. Wintrobe's Clinical Hematoloji Volume 2. 9th. edition Lea and Febiger Philadelphia, London 1993, 1515-1538.
4. G. Richard Lee M.D. et all. Blood Coagulation. Wintrobe's Clinical Hematology Volume 1. 9th Edition Lea and Febiger Philadelphia, London 1993, 566-600.
5. Lang H, Oldhafer KJ et all. Liver transplantation for Budd-Chiari Syndrome-palliation or cure ? Transplant Int. 1994, 7 (2) p-115-9.
6. Jamieson NV, Williams R, Calne RY, Liver transplantation for Budd-Chiari Syndrome 1976-1990. Ann. Chir. 45 (4) p.362-5
7. Shehto NM, Ghosh k, Abdul Kader B, Extensive venous thrombosis in a Behçet's disease associated with heterozygous protein C deficiency (letter). Thromb Haemost. 1992 Feb 3 (67). p.283
8. Bayraktar Y, Balkancı F, Bayraktar M, Calguneri M, Budd-Chiari Syndrome; a common complication of Behçet's disease. Am J Gastroenterol 1997 May; 92 (5); 858-62
9. Lai KN, Yin JA, Yuen PM, Li PK, Protein C, Protein S, and Antithrombin III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. Nephron 1990; 56 (3); 271-276.