

Gebelikte Tanı Konulan Budd-Chiari Sendromu Takip ve Yönetimi: Olgu Sunumu

Follow-up and Management of Budd-Chiari Syndrome Diagnosed During Pregnancy - Case Report

Reyhan AYAZ ¹, İlayda Loçlar KARAALP ¹

1. Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Budd-Chiari (BCS) sendromu hepatik venöz kanın kalbe ulaşım yolunda obstrüksiyonu sonucu konjesyona bağlı karaciğer hasarına sebep olan gebelikte nadir rastlanan bir klinik tablodur. Etiyolojisinde gebelik, oral kontraseptif kullanımı, myeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid antikor sendromu gibi tromboza eğilim yaratan altta yatan birçok hastalık mevcuttur. BCS'li kadınlarda gebelik ve gebelik sonrası yönetim ve gebelik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda antifosfolipid antikor sendromu zemininde BCS gelişen gebe olgusu bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: budd-chiari sendromu, antifosfolipid antikor sendromu

ABSTRACT

Budd-Chiari syndrome is a clinical disorder that causes congestive liver damage as a result of obstruction of hepatic venous blood flow. Many underlying factors cause thrombosis such as pregnancy, oral contraceptive use, myeloproliferative diseases, antiphospholipid syndrome (aPL). Due to BCS is rarely seen in pregnancy, there are limited data, regarding pregnancy outcome and management during the pregnancy and postpartum period. In this case report, we describe a case of patients with BCS developed based on aPL during the pregnancy.

Keywords: budd-chiari syndrome, antiphospholipid syndrome

GİRİŞ

Budd-Chiari sendromu (BCS) hepatik ven veya inferior vena cava terminal bölgesindeki obstrüksiyona sekonder oluşan, sağ kalp yetmezliği ve konstriktif perikardit olmaksızın sinüzoidal konjesyon, iskemik karaciğer hasarı ve portal hipertansiyon ile karakterize nadir bir hastalıktır (1). Oluşan tikanıklığın temel sebebinin tromboz olduğu bilinmemektedir. Nadir olmasına rağmen genç kadınları etkilemektedir (2). Hematolojik hastalıklar (myelodisplastik neoplazm, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri), trombofili (faktor V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu), antifosfolipid sendromu, oral kontraseptiflerin yanı sıra gebelik BCS oluşumunda bir risk faktörüdür (3). Tanı temel olarak görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavi basamakları öncelikle medikal olarak antikoagülasyon, sonrası minimal invazif yöntemler olan tromboliz, perkutan

anjyoplasti, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), ağır olgularda ise cerrahi portosistemik şant ve son olarak da karaciğer transplantasyonu. Bu olgu sunumunda kliniğimizde 2019-2020 yılları arasında 32 yaşında bilinen pregestasyonel diyabetes mellitusu (PGDM) olan ve 3. gebeliği sırasında antifosfolipid sendromuna (AFAS) sekonder Budd-Chiari sendromu gelişen vaka sunularak gebelik sırasında nadir karşılaşılan Budd-Chiari Sendromunun takip ve tedavisi için literatüre katkıda sağlanmıştır.

OLGU

32-yaşında G3P0A2 insülin bağımlı PGDM öyküsü olan 17. gebelik haftasında rutin batın muayenesi sırasında kaput medusa görünümü tespit edilmiş hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimize yönlendirilmiştir. Yapılan fetal anatomik tarama ve fetal ekokardiyografik incelemeler normal sınırlarda tespit edilmiştir. Hastanın önceki 2 gebeliğinde ovulasyon augmentasyonu kullanılmış olup her iki gebelik de ilk trimesterde (<12. gestasyonel hafta) düşük ile sonuçlanmıştır. Hastanemizde yapılan hepatobilyer ultrasonografik incelemede hepatosplenomegali, karaciğer kollateral damarlanmalarının varlığı, tromboz görülürken batında asit saptanmadı. Özefagogastroskopiye distal özofagusta küçük düz varisler izlenmiş olup endoskopik sınıflamaya göre (4) F1 varis olarak değerlendirildi. Yapılan geniş kapsamlı laboratuvar tetkiklerinde (Hb: 9,2 g/dl, WBC: 6,950 mm³, Plt: 110.000 mm³, INR: 1,03, APTT:35,7 sn, PTZ: 13,9 sn, Na:136 mEq/L,Klor: 109 mEq/L, BUN: 24 mg/dl, Kreatinin: 0,52 mg/dl, AST: 21 U/L, ALT: 17 U/L, ALP: 70 U/L, Total protein: 55,2 g/dl, Albumin: 3,4 g/dl, demir paneli normal olarak tespit edildi. Hepatik markerları ve lupus antikoagülanı negatif olarak değerlendirildi. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastada 12 hafta arayla 2 kez antikardiyolipin (aCL) Ig M pozitifliği saptanmıştır. aCL IgM pozitifliği ve tromboz öyküsünün varlığı nedeniyle hasta antifosfolipid sendromu olarak kabul edildi. Trombofili panelinde MTHFR C677T VE MTHFR A1298C heterozigot mutant iken FV Leiden ve Promtrombin G20210A normal olarak görüldü. Hastaya kilosuna uygun düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlandı. Hasta gebeliğini öğrendiği andan itibaren önceki gebeliklerinde abort olması üzerine antiagregan tedaviye (aspirin 100 mg) dış merkezde başlanmış olup takip sırasında kullanmaya devam etmiştir. 30. gebelik haftasında hasta erken doğum tehdidi tanısı ile hastaneye yatırıldı. Ekstremitelerinde kaşıntı tarifi, transaminaz değerlerinde yükseklik (AST

İletişim

Sorumlu Yazar: İlayda Loçlar KARAALP

Adres: Medeniyet Üniversitesi, Dumlupınar D100 Karayolu No:98, 34720 Kadıköy, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 280 33 33

E-Posta: iloclar@ku.edu.tr

Makale Geliş: 17.05.2020

Makale Kabul: 08.09.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.738917>

62 U/L, ALT: 102 U/L) ve açlık safra asiti 16.7 μ mol/L (normal <10 μ mol/L) belirlenmesi üzerine gebelik kolestazı tanısı ile ursodeoksikolik asit 8 saate 250 mg şeklinde tedavi başlandı. Hastanın sancısı hissetmesi, NST takiplerinde kontraksiyonu olması üzerine nifedipin ile tokoliz başlandı ve betametazon 12 mg 24 saat ara ile yapıldı. Takiplerinde karın ön duvarındaki varislerin genişlemesi ve sternum üzerine doğru yayılması nedeniyle özofagogastropikopi tekrarı yapıldı ve özafagus varisleri F2 seviyesine ilerlediği görüldü.

Şikâyetlerinin gerilmesi sonrasında hasta mevcut tedavi ile ayaktan haftalık transaminaz değerleri ve obstetrik açıdan takibe alındı. 33 hafta 6 günlük iken hastanın ağırlı vajinal kanaması olması üzerine ablasyo plasenta ön tanısı ile acil sezaryanla tek canlı erkek bebek 1. ve 5. dakikada 3-6 Apgar skoru ile doğurtuldu. Postpartum düşük molekül ağırlıklı heparin tedavi dozunda devam edildi ve doğumdan 1 hafta sonra coumadine geçiş için köprü tedavisi düzenlendi.

TARTIŞMA

Budd-Chiari Sendromu genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen son derece nadir görülen bir hastalık olup insidansı $1/10^{5-7}$ arasında değişmektedir (5). Ren ve ark. yaptığı metaanalizde gebelik ile ilişkili Budd-Chiari Sendromu prevalansı %6.8 olarak bildirmiştir (6). Hastalığın prezentasyonu değişkenlik göstermekle beraber akut tabloda en sık semptomlar abdominal ağrı, intraabdominal asit ve hepatomegali triadı iken kronik vakalarda ise portal hipertansiyonla ilişkili semptomlardır (1). Hastalığın temel mekanizması hepatik ven veya inferior vena kavadaki tromboz oluşumudur. Hematolojik hastalıklar (myelodisplastik neoplazm, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, vb), trombofili (faktor V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, vb.), antifosfolipid sendromu, oral kontraseptif kullanımı gibi birçok faktör BCS gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Gebe iken veya OKS kullanırken hepatik ven trombozu meydana geliyorsa altta yatan kalıtsal veya edinsel bir trombofili olma ihtimali yüksektir (7). Virchow triadı olarak bilinen hiperkoagülabilité, venöz staz ve vasküler hasar gebelikte oluşan fizyolojik (kan volümünde artış, hipoproteinemi) ve anatomik (intraabdominal basınç artışı, uterusun inferior vena kava ve lenfatik sistem üzerine basısı) değişikliklerle ortaya çıkmakta ve tromboza eğilimi artırıp BCS gelişimine neden olabilmektedir (8). Gebeliği sırasında BCS gelişen vakalar literatürde sınırlıdır ve genellikle hiperkoagülopatinin en fazla olduğu postpartum dönemde gelişmektedir. Bu sebeple gebelik sırasında saptanan BCS için literatürde mevcut bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Hindistan'da yapılmış olan eski çalışmalarda gebelik sırasında veya postpartum dönemde tedavisiz takip edilen BCS'li olgularda 1 yıl içerisinde %50'ye varan mortalite bildirilmişken (3, 9) yakın zamanlı çalışmalarda BCS tanısı konularak tedavisi başlanmış hastalarda maternal sonuçların iyileştiğine dair verilere ulaşılmıştır (2, 10).

Bu olgu sunumunda PGDM öyküsü olan rutin gebelik takipleri sırasında fizik muayenede kaput medusa görülmesi üzerine yapılan ileri tetkiklerle

Budd-Chiari teşhisi konulmuştur. Bu hastamızın ilk gebeliği 8. haftada, ikinci gebeliği 12. haftada missed abortus ile sonuçlanmıştır ve bu gebeliği sırasında batın ön duvarda kaput medusa saptanması üzerine yapılan radyolojik görüntülemelerde hastada hepatik venöz tromboz tespit edilmiştir. Hasta klinik kriterlerden 10. gebelik haftasından büyük bir gebelik kaybı olması ve hepatik ven trombozu gelişmesi ve laboratuvar kriteri olarak antikardiyolipin IgM antikoru 12 hafta ara ile 2 kez pozitif saptanması nedeniyle AFAS tanısı almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Revize Sapporo Klasifikasyon Kriterleri (20).

Klinik Kriterler	
1. Vasküler tromboz:	Herhangi bir doku ya da organda en az bir kez olan arteriyel, venöz ya da küçük damar trombüsü
2. Gebelik morbiditesi:	
a.	>10 hafta 1 ya da daha fazla morfolojik olarak normal fetus ölümü ya da
b.	<34. Hafta 1 ya da daha fazla morfolojik olarak normal, eklamsi, ağır preeklamsi ya da plasental yetmezliğe bağlı premature doğum
c.	<10 hafta 3 ya da daha fazla ard arda spondan abortus. Maternal ve paternal anormallikler dışlanmalı.
Laboratuvar Kriterler	
a.	Plazmada lupus antikoagulan varlığı, en az 12 hafta arayla iki ya da daha fazla pozitiflik
b.	Serumda Anti-Kardiolipin IgM ve/veya IgG pozitifliği, orta ya da yüksek titrede pozitifliği (> 40IU ya da 99 percentilden fazla), en az 12 hafta ara ile 2 ya da daha fazla pozitiflik, ELIZA yöntemiyle
c.	Serum ya da plazmada Anti- β 2GPI antikorları IgG ve/veya IgM pozitifliği, 12 hafta ara ile yapılan 2 ya da daha fazla yapılan ölçümle, ELIZA yöntemiyle
Kesin Tanı: En az bir klinik ve bir laboratuvar kriter olmalı.	

Bu vakada Budd-Chiari Sendromu gelişimine eğilim yaratan risk faktörlerin AFAS ve gebelik olduğu düşünülmüştür. Eski çalışmalarda yüksek morbidite ve mortalite görülmesinden dolayı BCS mevcut olan veya gebeliği sırasında BCS olan hastalarda gebelik devamı önerilmemekteydi (9). Ancak antikoagulan tedavi, karaciğer dekompresyonu uygulaması (transjuguler intrahepatik portosistemik şant-TIPS) ve multidisipliner yaklaşımla maternal mortalite ve morbiditede azalma elde edilmiştir (11). Rautou ve ark 16 BCS'li hastanın 24 gebeliğini takip etmişler, maternal ölüm bildirmemişler fakat takipler sırasında tromboz, kanama, TIPS oklüzyonu sonucunda bir hastada doğum sonrası karaciğer transplantasyonu bir diğer hasta da TIPS ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir. 20. gebelik haftasından ilerisinde maternal ve fetal sonuçlar iyi olduğu için gebeliğin kontraendike olmadığı sonucuna varılmıştır (2). Gebelikte Budd-Chiari sendromunun ağırlığını belirleyen veya gebeliğin hastalığın prognozu üzerine etkisini bildiren bir sınıflama henüz yoktur. Fakat rutin hastalarda asit varlığı, kreatinin seviyesi, yaşı ve Pugh skorunu içeren prognostik indeks hesaplanabilir (12). Bizim hastamızda asitin ve ensefalopatinin olmaması, kreatinin, albumin, INR ve bilirubin değerlerinin normal sınırlarda olması, 32 yaşında olması nedeniyle skor 5.4 altının hesaplanmış ve bu hasta düşük riskli olarak değerlendirildiğinden dolayı gebeliğin devamına karar verilmiştir. Merz ve arkadaşları Budd-Chiari Sendromu gelişen gebelerde, kardiyovasküler hastalıklar için Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin 2011 yılında yapmış olduğu dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflandırmasından esinlenerek

DSÖ kriterlerine göre danışmanlık verilmesi için BCS sınıflandırması yapılmasını önermektedir (8). Gebeliğin devamına karar verilmesinden sonra hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin terapatik dozda başlanmıştır. Hasta tekrarlayan gebelik kayıpları sebebiyle gebeliğini öğrendiği birinci trimesterde aspirin 100 mg dış merkezde başlanmış ve tedaviye devam etmekte idi. Rai ve ark düşük doz aspirin ile heparin kombine tedavisinin AFAS hastalarında doğum oranlarında anlamlı bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (13). Hastanın ekstremitelerinde kaşıntı olması, KCFT değerlerinde artış izlenmesi, açlık safra asidi 16.7 $\mu\text{mol/L}$ (ref<10 $\mu\text{mol/L}$) olarak saptanması üzerine gebelik kolestazi tanısıyla ursadeoksikolik asit başlandı. Takibinde kaput medusa görünümünde ilerleme olması nedeniyle tekrar endoskopi yapılmış ve özafajial varisleri F2 seviyesine çıktığı izlenmiştir ancak hastada karaciğer dekompresyon tedavisine ihtiyaç duyulmamıştır.

Espinosa ve ark.'ın 2001 yılında yapmış olduğu AFAS'a sekonder BCS tanısı alan vaka serisi ve metaanaliz çalışmasında, AFAS hastalarının ilk prezentasyon bulgusunun %65 ile BCS olduğu bildirilmiştir (7). Bizim vakamızda da hasta ilk kaput medusa görünümü ile prezente olmuş ve yapılan doppler ultrason ile tromboz teşhisi konularak BCS tanısı almıştır. Literatürde gebelik öncesine BCS olan ve gebelik sırasında takip edilen hastalar mevcuttur (14, 15). Ancak gebeliği sırasında AFAS'a sekonder Budd-Chiari gelişen sınırlı sayıda vaka vardır. Segal ve ark. 34. gebelik haftasında preeklampsi ile hastaneye başvuran ve o an Budd-Chiari tanısı alıp gebeliği doğumla sonuçlandırılan bir vaka sunmuşlardır (16). Pati ve ark. ise kaput medusa görünümüne sahip erken membran rüptürü sebebi ile 32. gebelik haftasında sorunsuz sezaryen ile doğum yapan bir BCS hastası sunmuşlardır (17). Bu iki vakada da maternal ve fetal sonuçlar iyi seyretmiştir. Ancak Joffe ve ark.'ın 12. haftada karın ağrısı bulantı kusma ile hastaneye başvuran ve yüksek transaminaz değerleri, batında asit, hepatosplenomegalisi mevcut olan Lupus tanılı hastaya klinik ve MR görüntülemesi ile AFAS'a sekonder BCS tanısı konulup, dilatasyon ve kürataj yapıldığı bildirilmiştir. Bu hastada 12 hafta sonra BCS bulguları tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (18). Literatürde gebelik ile ilişkili AFAS'a sekonder BCS tanısı alan hasta az olmasından dolayı maternal ve fetal sonuçlar için elimizde yeterli veri yoktur. Ancak AFAS'lı gebelerde abortus, intrauterin bebek ölümü, preterm doğum, gebeliğin hipertansif hastalığı, fetal gelişim geriliği olabileceği bilinmektedir (19). Bizim olgumuz da 33hafta 6 günlük iken ağırlı abondan vajinal kanama ile hastaneye başvurmuş ve plasenta dekolmanı ön tanısı ile acil sezaryen ile doğuma alınmıştı. Postpartum takipler ile maternal ve fetal sonuçlar iyi seyretmiştir. Özetle gebelik öncesinde tanı alan iyi kontrol altındaki BCS'li vakalarda gebelik kontraendike olmamakla beraber, BCS uzun dönemli stabil hastalığı olan kadınlarda gebelik sırasında veya doğumdan sonra gebeliğe bağlı olarak ölümle sonuçlanabilmektedir (9). Gebelik kayıpları, prematüre doğum sık görülmekle birlikte 20. gebelik haftasını geçtikten sonra maternal ve fetal prognoz iyi seyretmektedir (2). Gebelik sırasında oluşan

bu tabloda gebeliğin devamı ve yönetimi radyolog, gastroenterolog, hematolog, obstetrisyen ve perinatolog tarafından oluşan multidisipliner bir ekip ile yakın takip edilmelidir. Tedavi protokolü olarak öncelikle antikoagulan tedaviler ve gereği halinde karaciğer dekompresyon tedavilerine geçilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13 (19):2693–6.
2. Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: Maternal and fetal outcomes. *J Hepatol.* 2009;
3. Khuroo MS, Datta D V. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med.* 1980;
4. Türk Cerrahi Derneği. *Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.* 2016.
5. Grus T, Lambert L, Grusová G, Banerjee R, Burgetová A. Budd-Chiari Syndrome. *Prague Med Rep.* 2017;
6. Ren W, Li X, Jia J, Xia Y, Hu F, Xu Z. Prevalence of budd-chiari syndrome during pregnancy or puerperium: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015.
7. Espinosa G, Font J, Garcia-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.
8. Merz WM, Rüland AM, Hippe V, Poetzsch B, Meyer C, Pollok JM, et al. Pregnancy in Budd-Chiari Syndrome: Case Report and Proposed Risk Score. *Medicine (Baltimore).* 2016;
9. Dilawari JB, Bamberg P, Chawla Y, Kaur U, Bhusnurmath SR, Malhotra HS, et al. Hepatic outflow obstruction (budd-chiari syndrome): Experience with 177 patients and a review of the literature. *Med (United States).* 1994; 73:21-36
10. Khan F, Rowe I, Martin B, Knox E, Johnston T, Elliot C, et al. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol.* 2017;
11. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut.* 2006;
12. Qi X, Ren W, Wang Y, Guo X, Fan D. Survival and prognostic indicators of Budd-Chiari syndrome: A systematic review of 79 studies. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* 2015.
13. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J.* 1997;
14. Ramsey PS, Hay JE, Ramin KD. Successful pregnancy following orthotopic liver transplantation for idiopathic budd-chiari syndrome. *J Matern Neonatal Med.* 1998;
15. Aggarwal N, Suri V, Chopra S, Sikka P, Dhiman RK, Chawla YK. Pregnancy outcome in Budd Chiari Syndrome-a tertiary care centre experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;
16. Segal S, Shenhav S, Segal O, Zohav E, Gerner O. Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;
17. Pati S, Bhattacharya S, Rakshit VM. Pregnancy complicated by Budd-Chiari syndrome and antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2009;
18. Joffe GM, Aisenbrey GA, Argubright KF. Budd-chiari syndrome, systemic lupus erythematosus, and secondary antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;
19. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;