

Развитие синдрома Бадда—Киари у молодой больной в дебюте первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза): клиническое наблюдение

М.А. Соколова, Н.В. Цветаева, Г.А. Суханова,
С.А. Васильев, М.Д. Санатко, Н.Д. Хорошко

Budd-Chiari syndrome elaboration in the debut of primary (idiopathic) myelofibrosis in a young patient: A clinical case

M.A. Sokolova, N.V. Tsvetaeva, G.A. Sukhanova,
S.A. Vasiliev, M.D. Sanatko, N.D. Khoroshko

SUMMARY

Aim. To show the peculiarity of clinical manifestation, diagnostic and therapeutic approach of misdiagnosed chronic myeloproliferative disorder (CMPD), which has debuted by hepatic thrombosis.

Patients and methods. We present the results of clinical description, observation data and treatment results in a patient with Budd-Chiari syndrome as manifestation of latent primary (idiopathic) myelofibrosis. Standard clinical and laboratory analyses, cytomorphological examination of bone marrow, ultrasound Doppler investigation of portal vessels have been used.

Results. We observed a patient with primary myelofibrosis (PM), which started with Budd-Chiari syndrome. The hematological disorder was not recognized properly due to the latent course of the disease and thrombosis at background. The appropriate treatment of PM was not prescribed. The diagnosis of PM was verified, and moreover we have found hereditary thrombophilic factors. Only after verification of the diagnosis anticoagulant and cytostatic therapy was started. The result was positive: we observed a resolution of clinical symptoms, normalization of blood counts and partial restore of blood flow in hepatic veins. But discontinuation of the antithrombotic therapy provoked rethrombosis of the same localization. The resumption of anticoagulant therapy led to positive clinical effect again.

Conclusion. The described clinical case shows that the Budd-Chiari syndrome development can be the consequence of the existing myeloproliferative disorder. Hereditary thrombophilia factors and very important in maintenance of the thrombotic state in CMPD patients. Therefore special attention should be paid not only to cytoreductive therapy for normalization of blood counts, but also to perpetual intake of anticoagulants particularly in case of thrombotic complication of such localization.

Keywords

chronic myeloproliferative disorders, Budd-Chiari syndrome, portal hypertension, thrombophilia.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: S_mаnаnа@mail.ru

Принято в печать: 17 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлен клинический случай особенностей клинических проявлений, диагностических и терапевтических подходов недиагностированного хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ), дебютировавшего с печеночного тромбоза. Представлены результаты клинического течения, обследования и лечения больной с синдромом Бадда—Киари как проявления скрытого течения первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза). Были использованы стандартные клинико-лабораторные обследования, цитоморфологическое исследование костного мозга, а также ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов портальной системы. Приводится история болезни пациентки, у которой первичный миелофиброз дебютировал с синдрома Бадда—Киари. Латентное течение болезни на фоне тромбоза не позволило своевременно выявить гематологическое заболевание и назначить адекватную терапию. Диагноз ХМПЗ был подтвержден, также были выявлены наследственные факторы тромбофилии. Лечение антикоагулянтами, цитостатиками привело к положительному результату в виде разрешения клинических симптомов, нормализации показателей крови и частичному восстановлению кровотока по печеночным венам. Однако прекращение антитромботической терапии спровоцировало ретромбоз той же локализации. Положительный клинический эффект был получен после возобновления терапии антикоагулянтами.

Анализ данного клинического случая показал, что развитие синдрома Бадда—Киари обусловило наличие миелопролиферативного заболевания. Наследственные факторы тромбофилии также важны для поддержания тромботического статуса у больных ХМПЗ. Поэтому особое внимание должно уделяться не только циторедуктивной терапии для восстановления показателей крови, но и пожизненному приему антитромботических препаратов, особенно в случае тромботических осложнений описанной локализации.

Ключевые слова

хронические миелопролиферативные заболевания, синдром Бадда—Киари, портальная гипертензия, тромбофилия.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) — эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП) и первичного миелофиброза (сублейкемического миелоза) — нередко сопровождается тромбозами и гемор-

рагиями. Будучи частыми осложнениями, они заметно влияют на течение и прогноз заболевания и качество жизни пациентов. Многие наследственные или приобретенные факторы, включая повышенное число эритроцитов, тромбоцитов, активацию тромбоцитов и лейкоцитов и их взаимодействие с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрега-

тов, способствуют возникновению тромботических осложнений. Однако механизмы, лежащие в основе этих осложнений, остаются еще не до конца ясными. Данные литературы не дают возможности указать точную частоту тромбозов при этих заболеваниях из-за относительно малого числа описанных клинических наблюдений без отбора пациентов и в связи с неточностями при их описании [1, 2].

При ЭТ артериальные тромбозы преобладают над венозными, которые более характерны для ИП. Тромбозы могут наблюдаться в крупных сосудах, при ИП — особенно в цереброваскулярной и кардиоваскулярной системах. У больных ЭТ, как правило, отмечаются микроциркуляторные нарушения, обычно их сопровождают такие проявления, как эритромелалгия и транзиторные неврологические нарушения [2].

Среди больных ХМПЗ наблюдается необычно большая частота тромбозов абдоминальных вен (печеночных вен, портальной вены и мезентериальных вен). В то же время ХМПЗ являются самыми частыми (30–55 % случаев) причинами тромбоза абдоминальных вен [3]. По данным литературы, миелолипролиферативные заболевания были диагностированы у 22 % пациентов с тромбозом портальных вен и у 31 % больных с тромбозом печеночных вен [4, 5].

Нередко встречающийся симптомокомплекс, который возникает при нарушении оттока крови по печеночным венам, обусловленный в основном тромбозами, характеризует синдром Бадда—Киари. Резистентный к лечению асцит, выраженная гепатомегалия, изменения функций печени, желтуха и кровотечение — симптомы, возникающие при нарушении оттока крови по печеночным венам, характерные для синдрома Бадда—Киари. Однако эти клинические проявления могут отсутствовать примерно у 25 % пациентов с доказанным тромбозом вен печени. 3-летняя выживаемость этих пациентов составляет 100 %, и им не требуется оперативное вмешательство, что обусловлено наличием большого количества как внутривенных, так и внепеченочных венозных коллатералей [6].

Часто при латентном течении миелолипролиферативного заболевания, протекающего с тромботическими осложнениями, возникают трудности в диагностике основного заболевания [7, 8]. Полицитемия или тромбоцитоз могут маскироваться увеличенным объемом плазмы и/или гиперспленизмом, что вызывает сложности в интерпретации лабораторных показателей и затрудняет диагностику ХМПЗ. Не только врачами общего профиля, но и гематологами часто не учитывается возможная связь тромбозов с миелолипролиферативным заболеванием, что неизбежно ведет к ошибкам в терапии, поэтому тщательное обследование пациентов с абдоминальными тромбозами необходимо для исключения лежащего в их основе ХМПЗ.

Мы представляем клиническое наблюдение молодой больной, у которой течение первичного миелофиброза (ПМ) дебютировало с синдрома Бадда—Киари.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У больной М., 28 лет, весной 2000 г. появилось чувство дискомфорта в брюшной полости, сопровождавшееся диспептическими явлениями: частые нарушения стула (запор, понос), тошнота, боль в правом и левом подреберьях, в околопупочной области, провоцируемая приемом пищи. При УЗИ внутренних органов обнаружены умеренная спленомегалия (размер селезенки 136–146 × 68 мм при норме 110 × 45 мм), расширение портальной вены до 15 мм (норма 9–14 мм) и селезеночной вены до 9 мм (норма менее 7 мм).

Данная клиническая картина сохранялась на протяжении последующих 4 лет с присоединением геморрагического синдрома в виде спонтанных синяков и десневой кровоточивости. Пациентка находилась под постоянным амбулаторным наблюдением у гастроэнтеролога с диагнозом хронический колит, хронический гастроэнтерит, дисбактериоз. Инструментального исследования внутренних органов не проводилось, симптоматическая терапия была неэффективна. Изменений показателей гемограммы выявлено не было.

С 26.06.2004 г. больная отметила увеличение живота в объеме. Ведущими жалобами были усиление боли в верхней половине живота в течение последнего месяца до госпитализации, сопровождающееся субфебрилитетом. В июле 2004 г. больная была госпитализирована в один из стационаров г. Москвы. При УЗИ выявлены увеличение печени, селезенки, асцит. При лабораторном исследовании отмечено повышение активности щелочной фосфатазы до 553 ЕД/л (норма 98–274 ЕД/л), γ -глутамилтранспептидазы до 201 ЕД/л (норма 0–49 ЕД/л), а также аминотрансфераз до 3 раз выше нормы. Серологическое обследование не выявило маркеров вирусного гепатита. Больной проведен лапароскопический, при котором удалено 4 л асцитической жидкости. Для дальнейшего обследования она была переведена в гепатологическое отделение клиники им. Е. М. Тареева.

К этому времени наблюдались выраженная гепатоспленомегалия (печень пальпировалась на 6 см ниже реберной дуги, селезенка — на 4–5 см), увеличение в объеме живота. При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия, сохранялось расширение воротной и селезеночной вен, определялась свободная жидкость в брюшной полости как проявления портальной гипертензии. В клиническом анализе крови впервые отмечены гипертромбоцитоз до $338\text{--}665 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $12\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$ с омоложением формулы — появление единичных миелоцитов и метамиелоцитов, остальные показатели в пределах нормы. При КТ брюшной полости диагностирован тромбоз мелких печеночных вен. Наличие портальной гипертензии было подтверждено и при эзофагогастроскопии, при которой выявлены варикозно-расширенные вены нижней трети пищевода I степени.

При эндоскопии желудка обнаружены множественные геморрагические очаги на слизистой оболочке, имеющие вид телеангиэктатических повреждений. Подобные изменения в слизистой желудка или толстой кишке описаны при портальной гипертензии и расцениваются как гипертензивная гастропатия или колонопатия у больных циррозом печени [9]. Вероятно, портальная гипертензия у нашей больной стала причиной их появления в этом случае.

Предполагавшиеся хронический вирусный гепатит (цирроз?) и антифосфолипидный синдром не нашли своего клинико-лабораторного подтверждения — реакции на наличие антифосфолипидных и антикардиолипидных антител были отрицательными.

Сохраняющийся стойкий тромбоцитоз, постоянный умеренный лейкоцитоз, спленомегалия, абдоминальный тромбоз и повышенная тромбогенность в молодом возрасте не исключали наличие миелолипролиферативного заболевания.

Для более детального обследования пациентка была госпитализирована в Гематологический научный центр (ГНЦ) РАМН. В ГНЦ РАМН на основании гистологического исследования костного мозга, при котором была выявлена трехростковая гиперплазия с выраженной дисплазией мегакарицитов и наличием очагов миелофиброза, диагностирован ПМ, клеточная фаза.

Была проведена биопсия печени. Процедура биопсии сопровождалась повышенной кровоточивостью паренхимы печени, в связи с чем потребовалось переливание свежеза-

мороженной плазмы. Морфологическая картина биоптата печени была характерна для хронического гепатита с выраженным гемангиоматозом, в гепатоцитах найден антиген вируса гепатита В.

При оценке индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием 1 и 5 мкмоль АДФ (аденозин-5'-дифосфат, «Ренам») выявлены гиперагрегация до 99 %, гипокоагуляция по данным активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) до 56 с и протромбинового времени (ПТИ) до 75 %, угнетение времени XIIa-зависимого фибринолиза до 21 мин (норма 4–12 мин) при нормальной активности физиологических антикоагулянтов (протеина С — 84 %, антитромбина III (АТIII) — 80 %). Очевидная тромбофилия у нашей пациентки заставила выполнить исследование на определение наследственных генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, при котором выявлены гетерозиготные мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы — *C677T*, а также гена ингибитора активатора плазминогена — *PAI-1 (4G/5G)*. Уровень гомоцистемина составил 24 мкмоль/л при норме до 12 мкмоль/л.

Таким образом, лишь через 4 года после начала заболевания, в октябре 2004 г., больной установлен окончательный клинический диагноз: ПМ, синдром Бадда—Киари, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода I степени, асцит, спленомегалия), вторичный гемангиоматоз печени, наследственная тромбофилия, гипергомоцистемия. Диагноз ХМПЗ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, при котором у больной обнаружена мутация *Jak2V617F*, являющаяся маркером ХМПЗ.

Наличие гематологического заболевания, наследственная тромбофилия, развитие синдрома Бадда—Киари послужили показанием к проведению циторедуктивной терапии. Пациентке были назначены следующие препараты: интерферон- α (Роферон) по 3 млн МЕ в сутки, гидроксимочевина (Гидреа) 0,5–1 г/сут, а также антикоагулянтная и дезагрегационная терапия: ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС) 50 мг/сут, сулодексид 500 мг/сут и витамины группы В₆, В₁₂, фолиевая кислота (Ангиовит) по 2 таблетки в день. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде исчезновения асцита, уменьшения селезенки, нормализации показателей крови.

Последующие 2 года больная находилась под амбулаторным наблюдением гематолога по месту жительства. Продолжала получать гидроксимочевину, а также сулодексид по 500 мг в день. Лечение интерфероном было прекращено из-за выраженной негематологической токсичности III–IV степени в виде гриппоподобного синдрома и гепатотоксичности (увеличение активности аминотрансфераз до 3–4 раз выше нормы). Общее состояние оставалось относительно удовлетворительным, однако беспокоила периодически возникающая боль в животе, диспепсия. Терапия пробиотиками, ферментами, спазмолитиками не приводила к успеху. Позже выяснилось, что больная самостоятельно отменила сулодексид, не сообщив об этом факте врачам.

Ухудшение в виде усугубления боли в животе наступило в июле 2006 г. после перенесенной кишечной инфекции, сопровождавшейся лихорадкой и жидким стулом до 4–5 раз в сутки. С 26.08.2006 г. пациентка отметила резкое увеличение живота в объеме.

Повторно госпитализирована в ГНЦ РАМН в экстренном порядке в августе 2006 г. с подозрением на повторный тромбоз вен брюшной полости. Состояние при поступлении было тяжелым. Беспокоила постоянная боль в верхней половине живота. Кожные покровы бледной окраски, живот увеличен в объеме за счет напряженного асцита. Отмечалась пастозность голеней и стоп. Печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка — на 3 см.

В периферической крови обращали на себя внимание умеренная анемия, число тромбоцитов $223\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе показатели не выходили за пределы нормальных значений, что отражало сохранение белково-синтетической функции печени. По данным инструментальных исследований — эзофагогастродуоденоскопии, УЗИ и КТ брюшной полости — определялись облитерирующие тромбозы левой и правой печеночных вен с признаками частичного тромбоза центральной печеночной вены (сужение просвета до 2 мм); варикозное расширение вен пищевода I степени.

При исследовании гемостаза обращало на себя внимание резкое снижение уровня АТIII — до 61 %, протеина С до 41 %, снижение ПТИ до 50 % и удлинение АЧТВ в 2 раза.

Больной проводилось круглосуточное парентеральное введение гепарина в дозе 24 тыс. ЕД/сут, трансфузии свежезамороженной плазмы 600–700 мл/сут, были назначены мочегонные средства, гидроксимочевина 500 мг/сут, Тромбо АСС 150 мг/сут. Проведено три сеанса обменного плазмафереза с адекватным замещением удаленного объема донорской плазмой.

В результате проводимой терапии был купирован болевой синдром, исчез асцит, нормализовалась температура тела, улучшилось самочувствие, уменьшился размер печени с реканализацией двух печеночных вен и развитой реканализацией в глубоких отделах паренхимы правой доли.

Учитывая низкий уровень АТIII (61 %), недостаток которого не исключал рецидив тромбоза, было принято решение о внутривенном введении концентрата АТIII в дозе 1000 ед./сут. При динамическом контроле наблюдалось кратковременное увеличение уровня АТIII (с 61 до 96 %). Показатели АЧТВ, ПТИ и уровень фибриногена сохранялись на прежнем уровне. При повторном контроле уровень АТIII оставался на верхней границе нормы.

В связи с положительной динамикой в клинической картине (нормализация температуры тела, исчезновение асцита, купирование болевого синдрома, уменьшение селезенки) был начат постепенный перевод на низкомолекулярные гепарины — Фраксипарин в суточной дозе 0,6–0,3 мл. Контроль за лечением (подбор дозы Фраксипарина) проводился на основе теста анти-Ха (единица измерения — анти-Ха МЕ/мл). Планируется перевести больную на прием пероральных антикоагулянтов.

С октября 2006 г. больная получает цитостатическую терапию гидроксимочевинной. Общее состояние удовлетворительное, болевой синдром отсутствует, размер печени, селезенки без тенденции к увеличению. Сохраняется нормальное число тромбоцитов и лейкоцитов. Коагулологические параметры в пределах нормы.

К настоящему времени длительность самого заболевания составляет 6 лет. Лечение остается прежним: гидроксимочевина и дезагреганты. Прием низкомолекулярных гепаринов (Фраксипарин) продолжается в течение года с планируемой отменой. По клинико-гематологическому статусу у больной сохраняется ремиссия. Повторных тромбозов любой локализации отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в данном клиническом наблюдении синдром Бадда—Киари, установленный спустя 4 года от начала заболевания, стал осложнением не сразу диагностированного миелопролиферативного заболевания.

Длительно сохранявшиеся нормальные показатели периферической крови в дебюте заболевания, стертая клиническая картина тромбоза вен брюшной полости (умеренная абдоми-

нальная боль без четких признаков портальной гипертензии) привели к менее углубленному исследованию. Пациентка оставалась под наблюдением гастроэнтеролога, небольшая спленомегалия расценивалась как проявление портальной гипертензии на фоне возможного заболевания печени.

В данной ситуации мы можем говорить о латентном течении миелопролиферативного заболевания, что и вызывало сложности в постановке диагноза. Понятно, что несвоевременно выявленная истинная причина тромботических осложнений повлекла за собой назначение неадекватной терапии.

Очевидно, что возникновение тромбозов вен брюшной полости, особенно у молодых больных, должны настораживать, будучи возможной причиной осложнения МПЗ. Необходимо расширение диагностического поиска с обязательным гистологическим исследованием костного мозга, более тщательным контролем показателей гемограммы, по возможности — выявления молекулярного маркера ХМПЗ и проведения доплерографического УЗИ брюшной полости.

Особое внимание должно уделяться не только специфической терапии, направленной на уменьшение клеточности, но и выбору антикоагулянтной терапии с учетом наличия других факторов риска тромбофилии. Так, по данным литературы [10–12], дефицит естественных антикоагулянтов — протеинов С и S, АТIII — связан с венозными тромбозами при ХМПЗ. У 31 % больных антикоагулянтная терапия уменьшала риск развития повторных тромбозов.

В нашем наблюдении причиной рецидива венозного тромбоза стала не только самостоятельная отмена антикоагулянтной терапии, но и выявленный дефицит протеина С и АТIII, который, по всей вероятности, был вторичным после перенесенного первичного тромбоза печеночных вен.

Больные ХМПЗ с перенесенными печеночными и портальными тромбозами должны своевременно начинать ци-

торедуктивную терапию и оставаться под постоянным диспансерным наблюдением. Активное антитромботическое лечение должно быть пожизненным, т. к. последствия рецидивирующих абдоминальных тромбозов могут представлять угрозу для жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harrison C.N.* Platelets and Thrombosis in Myeloproliferative Diseases. *Hematol. Eur. Hematol. Assoc. Ed. Prog.* 2005: 409–15.
2. *Martinelli I.* Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2002; 32: 343–5.
3. *Narayanan Menon K.V., Shah V., Kamath P.S.* The Budd-Chiari syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 578–85.
4. *Frev H.R., Suter B.* Portal vein and hepatic vein thrombosis in occult myeloproliferative syndrome. Progression of thrombosis under heparin therapy. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1996; 126(34): 1437–41.
5. *Chung R.T., Iafrate A.J., Amrein P.C.* et al. Case 15-2006: a 46-year-old woman with sudden onset of abdominal distention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2166–75.
6. *Colaizzo D., Amitrano L., Tiscia G.L.* et al. The JAK2V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Oct 20: 411–8.
7. *McNamara C., Juneja S., Wolf M.* et al. Portal or hepatic vein thrombosis as the first presentation of a myeloproliferative disorder in patients with normal peripheral blood counts. *Clin. Lab. Haematol.* 2002; 24(4): 239–42.
8. *Boissinot M., Lippert E., Girodon F.* et al. Latent myeloproliferative disorder revealed by the JAK2V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2006; 108(9): 3223–4.
9. *Biss T., Hamilton P.* Myelofibrosis and angiodysplasia of the colon: another manifestation of portal hypertension and massive splenomegaly? *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 999–1000.
10. *Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R.J.* et al. Thrombophilic Genotypes, Natural Anticoagulants, and Plasma Homocysteine in Myeloproliferative Disorders: Relationship With Splanchnic Vein Thrombosis and Arterial Disease. *Am. J. Hematol.* 2003; 72: 75–81.
11. *Paula L., Bockenstedt F.* Management of Hereditary Hypercoagulable Disorders. *Am. Soc. Hematol. Ed. Prog. Book* 2006: 444–9.
12. *Denninger M.N., Chait Y., Casadevall N.* et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31(3): 587–91.