

# Budd-Chiari-Syndrom als Erstmanifestation einer Polyzythämia vera (PV)

Stefan Kreutzer<sup>a</sup>, Beat Meyer<sup>b</sup>, Christian Ludwig<sup>a</sup>

St. Claraspital, Basel

<sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin, <sup>b</sup> Abteilung für Gastroenterologie

## Summary

### Budd-Chiari syndrome as first symptom of polycythaemia vera

*We describe the case of a 53-year-old female patient with Budd-Chiari syndrome, in whom thrombosis of the hepatic veins was the first manifestation of polycythaemia vera (PV), a myeloproliferative disorder characterised by increased total red cell mass, a high incidence of thrombotic complications and a single mutation (V617F) in the JAK2 tyrosine kinase [1, 2].*

*At our patient's first presentation, erythrocytosis was masked by an expanded volume of plasma due to the thrombotic complications. She developed liver cirrhosis (Child C) with massive recurrent ascites formation finally leading to kidney and liver failure. After successful liver transplantation she has so far staged an uneventful recovery.*

## Fallbeschreibung

Eine 53-jährige Patientin wurde uns im Oktober 2005 mit einer mehrwöchigen Anamnese progressiverer Fatigue und allgemeinen Unwohlseins zugewiesen. Innerhalb einer Woche hatten sich ausgeprägte Ödeme an den Beinen, verbunden mit deutlicher Körpergewichtszunahme, eingestellt. Auch beklagte die Patientin zunehmende meteoristische Beschwerden sowie intermittierende Nausea und Erbrechen.

Bei stationärer Aufnahme sahen wir sie in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Es fiel eine regelmässige Tachykardie (110/min) auf. Auskultatorisch bot sich über den Lungen basal beidseits ein abgeschwächtes Atemgeräusch, und perkutorisch fanden sich Dämpfungen an gleicher Stelle. Bei der klinischen Untersuchung des Abdomens hatten wir Verdacht auf Hepatosplenomegalie und Aszites.

Lagen die hämatologischen Werte eine Woche vor Eintritt noch im Normalbereich (Hämoglobin 151 g/l, Hämatokrit 0,47, Leukozyten  $6,2 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $385 \times 10^9/l$ ), so imponierte nun im Labor bei Eintritt eine ausgeprägte Polyglobulie mit einem Hämatokrit von 0,6 und einem Hämoglobin von 194 g/l, daneben eine Leukozytose mit  $14,8 \times 10^9/l$ . Auch fanden wir erhöhte Leber- und Cholestasewerte (ASAT 174 U/l, ALAT 108 U/l, AP 175 U/l, Bilirubin 122  $\mu\text{mol/l}$ ) sowie einen spontan erhöhten INR-Wert.

Sonographisch bestätigte sich unser Verdacht einer Hepatosplenomegalie mit Aszites bei Inhomogenitäten der Leberstruktur. Sowohl Lebervenen als auch V. lienalis waren nicht abgrenz-

bar. Mittels Computertomographie konnte ein Budd-Chiari-Syndrom mit ausgedehnten portalvenösen Umgehungskreisläufen nachgewiesen werden. Ösophagusvarizen oder eine konsekutive portal-hypertensive Gastropathie fanden sich endoskopisch nicht.

In Hinblick auf die genannten Befunde, insbesondere Polyglobulie und Splenomegalie, gingen wir von einer thrombotischen Komplikation bei Polyzythämia vera (PV) aus.

Die zytologisch/histologische Diagnostik mittels Knochenmarksbiopsie liess das Muster einer myeloproliferativen Erkrankung mit verstärkter Erythro-, Myelo- und Megakaryopoese sowie zu einer PV passende leere Eisenspeicher erkennen. Der Erythropoetinspiegel war mit 14 U/l niedrig. In der Stammzellkultur erythroider Zellen trat ein Erythropoetin-unabhängiges Wachstum auf. Zur Sicherung unserer Verdachtsdiagnose PV veranlassten wir eine genetische Analyse und konnten eine Mutation des JAK-2-Genes (V617F) nachweisen.

Der klinische Verlauf der nachfolgenden zehn Monate war geprägt durch rezidivierende Aszitesentwicklung mit Entlastungspunktionen in immer kürzeren Intervallen und zunehmendem Verfall des Allgemeinzustands. Die Patientin erhielt in dieser Zeit eine konservative Therapie mit Schleifendiuretika und Spironolacton in steigender Dosierung und eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin sowie Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin niedrig dosiert. Darüber hinaus erfolgten regelmässige Parazentesen sowie intermittierende Aderlässe. Bei ausgedehnten Verschlüssen des gesamten Lebervenen-systems ohne klare Hinweise für ein akutes thrombotisches Geschehen wurde keine Thrombolysetherapie gewählt.

Schliesslich kam es zehn Monate nach Erstdiagnose zu einer dramatischen Verschlechterung mit akutem Nierenversagen infolge eines sich entwickelnden hepatorenalen Syndroms und eines paralytischen Ileus; eine intensivmedizinische Versorgung wurde daher notwendig. Durch eine dringliche Lebertransplantation konnte der Zustand der Patientin gerade noch rechtzeitig stabilisiert werden.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich sehr erfreulich. Neben einer Normalisierung der Leberwerte kam es zu einer vollkommenen Erholung von Nierenfunktion und Darmtätigkeit.

Die Patientin befindet sich (letzte Kontrolle: 3.2.2009) in einem erfreulich guten Allgemein-

zustand. Sie steht unter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin und Tacrolimus. Ausserdem erhält sie eine therapeutische orale Antikoagulation mit Marcoumar und Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin.

## Diskussion

In unserer Fallbeschreibung ist eine Patientin mit PV erstmals durch eine gravierende thrombotische Komplikation im Splanchnikusgebiet symptomatisch geworden [1, 2]. Erstaunlicherweise lagen die Hämoglobin- und Hämatokritwerte wenige Tage vor der stationären Aufnahme noch im Normalbereich. Dieses Phänomen einer PV ohne Veränderung von Hämoglobin und Hämatokrit ist in der Literatur mit dem Begriff der «masked pv» belegt. Ursachen einer derartigen Maskierung können (abgesehen von einem frühen Erkrankungsstadium) ein erhöhtes Plasmavolumen, beispielsweise bei portaler Hypertension, eine stattgehabte gastrointestinale Blutung oder ausgeprägte Fettleibigkeit sein. Insbesondere bei jungen Frauen mit thrombotischen Komplikationen im Bereich der Lebervenen oder des Pfortaderkreislaufs sollte daher differentialdiagnostisch selbst bei unauffälligen Hämoglobinwerten an eine PV gedacht werden. In unklaren Fällen kann die Bestimmung der Erythrozytenmasse hilfreich sein.

Einschränkend muss man im Falle unserer Patientin konstatieren, dass eine potentielle Fehlbestimmung bei der ersten Blutbildkontrolle nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann und möglicherweise auch eine hausärztlich initiierte diuretische Therapie zu einem relativen Anstieg der hämatologischen Zellreihen im peripheren Blut beigetragen hat.

Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs des Budd-Chiari-Syndroms im Falle unserer Patientin ist am ehesten von einer subakuten Thrombosierung mit konsekutiver Plasmavolumenvermehrung und Hämatokritabfall auszugehen. Mit Einsetzen verstärkter Aszites- und Ödementwicklung dürfte allmählich eine Plasmavolumenreduktion aufgetreten sein, was den beobachteten Wiederanstieg des Hämatokrits bedingte und dadurch zur Demaskierung der PV führte.

In den 1960er Jahren hatte die Polyzythämia-vera-Study-Group allgemeine Diagnosekriterien entworfen und dabei Hauptkriterien – eine Erhöhung der roten Zellmasse, eine Splenomegalie und eine normalen Sauerstoffsättigung – und Nebenkriterien – Erhöhung von Leuko- und Thrombozyten, Erhöhung der alkalischen Leukozytenphosphatase sowie Veränderungen im Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsel – definiert.

Die heutigen WHO-Kriterien zur Diagnosestellung einer PV fordern darüber hinaus einen Ausschluss sekundärer Ursachen einer Erythrozytose (z.B. Hypoxie, Mutationen des EPO-Rezeptors, EPO-produzierende Tumoren), ausserdem ein Erythropoetin-unabhängiges Wachstum in der erythroiden Stammzellkultur, einen niedrigen Erythropoetinspiegel sowie genetische Abnormalitäten. Hier ist die oben erwähnte Mutation eines Tyrosinkinasegens, Januskinase 2 (JAK-2), zu nennen (V617F-Mutation – Ersatz Phenylalanin durch Valin). In unserem Falle hat sich der Nachweis der JAK-2-Mutation als wesentliches Hilfsmittel zur definitiven Diagnosefindung erwiesen [3, 4]. Interessanterweise sieht die neue geplante WHO-Definition der PV die Aufnahme der JAK-2 als neues Diagnosekriterium vor [5].

Bei einem Teil der Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom kann eine chirurgische oder interventionelle Shuntanlage sinnvoll sein, möglicherweise auch im Sinne einer überbrückenden Therapie vor Transplantation. Im vorliegenden Falle wurde bei nachgewiesenen portalvenösen Kollateralen primär auf ein solches Vorgehen verzichtet. Mit Einsetzen eines raschen hepatischen und renalen Versagens bei progredienter Nekrose der Leberzellen war zuletzt ein interventionelles oder operatives Verfahren nicht mehr möglich.

Unsere Falldokumentation wie auch die in der Literatur beschriebene Erfahrung zeigen, dass gerade Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom und zunehmendem Lebersversagen bei zugrundeliegender PV sehr gute Kandidaten für eine erfolgreiche Lebertransplantation sein können. Ist beim Thromboseereignis ursächlich auch eine Koagulopathie mitbeteiligt, besteht noch ein weiteres Argument für eine Transplantation, da damit gleichzeitig auch die Gerinnungsstörung behandelt werden kann. Die 5-Jahres-Überlebensrate soll heute bei nahezu 80% liegen [6].

## Literatur

- 1 Briere JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management; *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:208–18.
- 2 Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative Disorders; *N Engl J Med*. 2006;355:2453–66.
- 3 Kralovics R, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders; *N Engl J Med*. 2005;352:1779–90.
- 4 Pathel et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome; *Gastroenterology*. 2005; 130:2031–8.
- 5 Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT,

Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel; *Blood*. 2008; 110:1092–7.

- 6 Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, Praseedom RK, Burroughs AK, Le Treut YP, Kirkegaard P, Rogiers X, Ericzon BG, Hockerstedt K, Adam R, Klempnauer J. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A European study on 248 patients from 51 centres; *J Hepatol*. 2006;44:520–8.