

Budd-Chiari Sendromu, Feokromasitoma ve Hemolitik Anemili Bir Olgu

A Case with Budd-Chiari Syndrome, Pheochromocytoma and Hemolytic Anemia

Mahya Sultan TOSUN,^a
Vildan ERTEKİN,^b
Zerrin ORBAK,^c
Ali ŞAHİN^d

^aPediatric Gastroenteroloji Kliniği,
Denizli Devlet Hastanesi,
Denizli

^bPediatric Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme BD,
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

^cPediatric Endokrinoloji BD,
^dNükleer Tıp AD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2015

Bu olgu sunumu, 9. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi (18-21 Ekim 2012, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mahya Sultan TOSUN
Denizli Devlet Hastanesi,
Pediatric Gastroenteroloji Kliniği, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
mahyaci@yahoo.com

ÖZET Budd-Chiari sendromu (BCS), hepatic venöz çıkışın tıkanıklığıyla karakterize konjestif bir hepatopatidir. Nadir görülmesine rağmen hematolojik veya malign hastalıklar gibi birçok hastalık ile komplike olabileceğinden BCS'ye neden olabilecek altta yatan hastalıkların araştırılması önemlidir. Dört yıldan fazla süredir BCS tanısı ile izlenen, düzensiz takiplere gelen 14 yaşındaki erkek olguda, tekrarlayan hemolitik anemi kliniği yanı sıra hipertansiyon ve yüzünde kızarma atakları saptandı. Yapılan ileri incelemede karaciğere metastaz yapmış feokromasitoma saptandı. Tromboz olan bir hastada hemolitik anemi varlığı paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)'yi hatırlatmalı ve BCS'ye neden olabileceği düşünülmelidir. Olgumuz literatürde nadir görülen bir olgu olması sebebiyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Budd-Chiari sendromu; feokromositoma; anemi, hemolitik

ABSTRACT Budd-Chiari syndrome (BCS) is a congestive hepatopathy characterized by obstruction of hepatic venous outflow. It is a rare but important syndrome because many disorders, such as hematologic or malignant diseases, may be complicated with BCS. Therefore it is important to investigate the underlying diseases. A 14-year-old boy with BCS for more than 4 years, but with irregular follow-up, admitted to the hospital with recurrent hemolytic anemia, hypertension and flushing episodes. Metastatic pheochromocytoma in liver was detected in further examinations. The presence of hemolytic anemia in a patient with thrombosis should be reminded of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) which may cause BCS. Our patient presented because it is a rare phenomenon in the literature.

Key Words: Budd-Chiari syndrome; pheochromocytoma; anemia, hemolytic

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(4):156-9

Budd-Chiari sendromu (BCS), hepatic venöz çıkışın tıkanıklığıyla karakterize konjestif bir hepatopatidir. Bu tıkanıklık trombotik veya trombotik olmayan nedenlerle meydana gelebilir ve hepatic venüllerden inferior vena kava (İVK) ve sağ atriya kadar herhangi bir yerde görülebilir.¹ BCS venöz olaylara bağlı primer olarak gelişebileceği gibi, hematolojik veya malign hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir.^{1,2} Bu nedenle BCS tanısı konulan bir hasta altta yatabilecek hastalıklar açısından mutlaka araştırılmalıdır. Feokromasitoma, sürrenal medullanın kromafin hücrelerinden veya sürrenal dışı paraganglionik dokudan köken alan çocukluk çağında nadir görülen bir tümördür.³ Feokromasitoma ile BCS bir-

likteliği çok nadirdir.^{4,5} BCS'nin sık görülen nedenlerinden biri olan paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), Coomb's (-) hemolitik anemi, intravasküler hemoliz bulguları ve venöz tromboz birlikteliğinde mutlaka akla gelmelidir.⁶

Bu çalışmada, BCS, malign feokromasitoma ve hemolitik anemi birlikteliği olan literatürdeki ilk olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Beş yıl önce künt karın travması sonucu akut pankreatit atağı geçiren, bu dönemde hipertansif konvülsiyon hikâyesi olan olguda ileri incelemeler (idrar katekolaminleri dâhil) sonucu patolojik bir durum saptanmamıştı. Bu dönemden altı ay sonra, iki gün içinde gelişen karın şişliği olan olguda yaygın asit [serum asit albumin gradienti (SAAG) >1,1; portal asit ile uyumlu], hepatomegali, karın bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde sağ ve sol hepatik venlerde trombüs saptanarak BCS tanısı alan olgunun tromboza yatkınlık açısından yapılan tetkiklerinde Faktör V Leiden, protrombin G20210A ve MTHFR mutasyonları saptanmadı; antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları negatif idi; lupus antikoagülanı saptanmadı, lipoprotein a, homosistein, protein C, protein S, antitrombin III, Faktör 2, 8, 9, 10 düzeyleri normal sınırlar içinde idi. Bu dönemde yine hipertansif olan olguya kaptopril başlanmış, asit tedavisi ve antikoagülan tedavi başlanarak kontrole gelmek üzere taburcu edilmişti.

Bir yıllık bir izlemten sonra kontrole gelmeyi bırakan olgu, üç yıl geçtikten sonra karın şişliği, karın ağrısı, sarılık ve idrar renginde koyulaşma şikâyetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı ve boyu 3. persentilin altında, vücut ısısı 36,5°C, KTA: 140/dk, SS: 28/dk ve TA: 120/80 mmHg idi; cilt ve skleraları ikterik, burun ve dudaklarından sızıntı tarzında kanaması mevcut olup, sternum sol alt kenarda 2/6 sistolik üfürümü vardı. Karaciğer mid-klaviküler hatta (MKH) 8 cm, ksifoid altında 4 cm, dalak MKH'de 10 cm idi. Karında açıklığı yukarı bakan yaygın asiti, göğüs ve karın ön yüzünde venöz kollateralleri, pretibial 2(+) gode bırakan ödemi mevcuttu. Nörolojik muayenesi normal idi. İzlemi sırasında yüzünde kızarma ve hi-

pertansiyon atakları gözlemlendi. Laboratuvarında Hb: 3,1 g/dL, Hct: %9,3, MCV: 137 fl, MCH: 46 pg, MCHC: 33 g/dL, KK: 680.000/mm³, RDW: %37,7, BK: 5.600/mm³, PLT: 101000/mm³, retikülosit: %28, haptoglobin: 0,29 g/L (N: 0,4-18 g/L), direk Coomb's: (-), PT: 30 sn (N: 12-14 sn), PTT: 76,5 sn (N: 40-45 sn), INR: 2,9, AST: 56 U/L (N: 0-45 U/L), ALT: 55 U/L (N: 0-40 U/L), LDH: 483 U/L (N: 0-220 U/L), total bilirubin: 6,5 mg/dL (N: 0,1-1,2 mg/dL), direk bilirubin: 1 mg/dl (N: 0.0-0.4 mg/dL), P: 1,5 mg/dL (N: 2,7-4,5 mg/dL), Ca: 7,8 mg/dL (N: 8,4-10,2 mg/dL), glukoz: 119 mg/dL (N: 60-105 mg/dL), albumin: 2,7 g/dL (N: 3,2-5,1 g/dL), kolesterol: 82 mg/dL (N: 100-200 mg/dL) idi. Akut faz reaktanları, diğer biyokimyasal tetkikleri ve alfa-fetoprotein düzeyi normaldi. Periferik yaymada sferosit ve şistosit yoktu; kemik iliği aspirasyonu ise aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom ve malignite açısından negatif idi. İdrarda bilirubin 2(+), ürobilinojen 4(+), hemoglobin (+), pH: 5,5, dansite: 1017, parasentez sıvısında SAAG: 2,1, 300/mm³ polimorf nüveli lökosit gözlemlendi. Olgunun üç yıl kontrole gelmediği dönemde son bir yıldır ilaçlarını hiç kullanmadığı öğrenildi. Hemolitik anemiye bağlı yetmezlik bulguları olan olguya eritrosit transfüzyonu, koagülopatisi ve kanaması olması nedeni ile taze donmuş plazma desteği, enfekte asiti nedeni ile antibiyotik ve diüretik tedavi verildi. Peritoniti kontrol altına alındıktan sonra hemoliz bulguları devam eden olguya pulse steroid (metilprednizolon üç gün 30 mg/kg; dört gün 20 mg/kg) tedavi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde saptanan Evre II özofagus varisleri nedeni ile beta bloker tedavi başlandı. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz, hemoglobin elektroforezi, DEPT testi, serum bakır ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyi normal bulundu. Viral serolojileri (HAV, HBV, HCV, TORCH, EBV, parvovirüs), otoantikörleri (ANA, anti-dsDNA, LKM1, ASMA, AMA, DTG IgA) negatif saptandı. Kanda epinefrin: 225.14 ng/L (N: 20-190), norepinefrin: 1476 ng/L (N: 70-480), dopamin: 246.43 ng/L (N: 0-30), 24 saatlik idrarda vanil mandelik asit (VMA): 13,93 mg/gün (N: 2,3-5,2) idi. *MEFV* geninde mutasyon saptanmadı. Üç boyutlu karın BT'de hepatik venlerde trombüs, portal venlerde genişleme, splenik vende tortioze

görünüm saptandı; ancak tümör odağına rastlanmadı. Bunun üzerine I-123 ile metaiyodobenzil guanidin (MIBG) sintigrafisi yapıldı; her iki sürrenal bez lojunda 24. saatte artmış düzeyde I-123 MIBG tutulumu gösteren alanlar yanı sıra karaciğerde birkaç alanda artmış düzeyde ve heterojen dağılım gösteren I-123 MIBG tutulumları izlendi. Böylece karaciğere metastaz yapmış feokromasitoma tanısı kondu. Olguya kemoterapi tedavisi düşünüldü; ancak ailenin kabul etmemesi nedeni ile başlanamadı. Bir ay sonra ağır pnömoni ve hemolitik kriz ile tekrar başvuran, solunum yetmezliği ve hepatik ensefalopati tablosu gelişen olgu destek tedavilere rağmen kurtarılamadı.

TARTIŞMA

PNH, BCS'ye neden olabilen hematolojik bir hastalıktır.⁶ Klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren PNH, hematopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır.⁷ PNH'li hastaların %30'unda BCS gelişebileceği gibi, BCS'li hastaların %5'inden de PNH sorumludur.² Venöz tromboz PNH'li hastaların %40'ında görülmekte ve morbidite ve mortalitenin asıl sebebinin oluşturmaktadır.⁶ Kathuria ve ark., 11 yıllık bir süreçte 2-16 yaşları arasında tanı alan 46 BCS'li hastayı inceledikleri bir çalışmada 12 olguya prokoagülan çalışma yapmış; sekizinde anormallik bulmuşlar ve bu hastalardan birinde PNH saptamışlardır.⁸ PNH'de ölümün asıl sebebi trombotik komplikasyonlar iken, ikinci sırada tekrarlayan enfeksiyonlar (üst solunum yolu ve akciğer enfeksiyonları) yer almaktadır.⁹ Tanıda akım sitometrisi ile PNH eritrositlerinde glikozilfosfatidilinozitolle bağlı CD55 ve CD59'un eksikliğinin gösterilmesi altın standarttır.⁷ Olgumuzda anemi, retikülositoz, haptoglobulin düzeyinde düşme, indirekt hiperbilirubinemi, yüksek LDH ve AST değerleri ile intravasküler hemoliz düşünüldü. İki kez Coomb's (-) hemolitik anemisi, hemoglobüri saptanan ve hepatik venlerde trombozu olan olguda PNH olasılığı düşünüldü; ancak bu tanıya yönelik ileri tetkik yapılamadı. PNH tanısını koyamamış olmamız olgunun zayıf yanını oluşturmaktadır.

Hipertansiyon ve flushing atakları nedeni ile bakılan serum epinefrin, norepinefrin, dopamin ve 24 saatlik idrarda VMA değerlerinin yüksek olması, ancak BT'de tümör odağına rastlanmaması nedeni ile yapılan I-123 MIBG sintigrafisinde her iki sürrenalde ve karaciğerde I-123 MIBG tutulumları gözlemlendi, olguya karaciğer metastazı yapmış malign feokromasitoma tanısı kondu. Genellikle feokromasitomaların %80'i sürrenal medulladan köken almaktadır.¹⁰ Feokromasitoma çocuk ve adolesanlarda çok nadir olup, erişkinlere kıyasla bilateral tümör sıklığı daha yüksek orandadır (%20'ye karşılık %5-10).¹¹ Malign feokromasitomaya özgü bir histolojik yapı olmadığından, malign hastalık ya lokal tümör invazyonunun gösterilmesi ya da normal bölgeler dışında paraganglioma hücrelerinin varlığıyla tanımlanabilir. Uzak metastazlar en sık kemikler, akciğerler ve karaciğerdir.³ I-123 işaretli MIBG sintigrafisinin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olup, sürrenal dışı 1 cm'den küçük tümörleri saptayabilmektedir.³ Olgumuzda BT'de tümör görülmeyip feokromasitoma tanısı I-123 MIBG sintigrafisi ile konulabildi. Literatürde ilk kez bir köpekte sürrenal feokromasitoma ile ilişkili Budd-Chiari benzeri bir sendrom rapor edilmiştir.⁴ Feokromasitoma ve BCS ilişkisi bir insanda ise ilk kez 2005 yılında Hong Kong'ta tanımlanmıştır. Bu vakada adrenalektomi ile birlikte İVK ve sağ atriyumdan tümör trombusu başarılı bir şekilde eksize edilmiştir.⁵ Feokromasitoma dâhil çeşitli neoplazmların İVK'ye invazyonu BCS'ye neden olabilmektedir.¹² Ancak feokromasitomanın hepatik vene invazyonuna dair bir bildiri yoktur. Olgumuzun da BT'sinde vasküler yapılara tümör invazyonu yoktu. Olgunun beş yıl önce hipertansif konvülsiyonu olduğu dönemde bakılan idrar katekolaminleri normal idi. Ek olarak, aradan beş yıl geçtikten sonra ancak I-123 MIBG sintigrafisi ile saptanabilecek kadar küçük boyutta tümörü olan olguda feokromasitoma BCS'nin bir nedeni olarak düşünülmedi. Malign feokromasitoma tedavisinde tümör embolizasyonu, I-123 MIBG ile sistemik tedavi veya kemoterapi (siklofosfamid, vinkristin ve dakarbazin kombinasyonu) kısa süreli tümör regresyonuna ve semptomatik iyileşmeye neden olabilir.³ Ancak tüm tedavi yaklaşımları sınırlı olup, semp-

tomlarda iyileşme görülen hastalarda yanıtlar kısa sürelidir. Akciğer ve karaciğere metastaz varlığında sürvi kısadır.¹³ Olgumuza ailenin onayı olmadığı için herhangi bir tedavi verilemedi. Literatürde hemolitik anemi ile ilişkili malign feokromasitoma vakalarının bildirildiğini gözlemledik.^{14,15} Olgumuzda bu birliktelik düşünülebilirdi; ancak BCS ile PNH'nin daha yakın ilişki içinde olması, ayrıca sferositik olmayan Coomb's (-) hemolitik anemi varlığı, periferik yaymada şistosit olmaması, kemik iliğinde patoloji saptanmaması ve hemoglobini birlikteliğiyle ileri tetkik yapıp kesin tanıya varamamış olsak da olgudaki hemolitik aneminin PNH'ye bağlı olabileceğini düşündük.

Kontrol gelmediği sürenin son bir yılında antikoagülan tedavi almayan olgunun koagülopatisinin nedeni karaciğer parankim hastalığı olarak düşünüldü. Bu olguda "red cell distribution width (RDW)"nin çok yüksek olması karaciğer hastalığı

ile açıklanabilir. RDW'nin karaciğer hastalıklarında prognostik indeks olarak kullanılabileceği, yüksek RDW'nin bilirubin, PT, trombosit sayısı ve albuminden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁶ Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olan hastalarda hiperkoagülabilité gösterilmesine rağmen trombotik olayların oldukça nadir görülmesi nedeni ile *MEFV* gen mutasyon analizi rutinde önerilmemektedir.¹⁷ Ancak, Sarı ve ark. BCS'li iki hastalarında *MEFV* geninde *M694V/M694V* homozigot mutasyon saptamış ve BCS'li hastalarda AAA'nın trombotik risk faktörü olabileceğini düşünmüşlerdir.¹⁸ Bizim olgumuzda ise *MEFV* geninde mutasyon saptanmadı.

Sonuç olarak olgumuzda BCS'nin, tanısını kesin olarak belirleyemesek de, PNH'ye bağlı olduğunu düşündük. BCS'nin başka hastalıklara ikincil olarak ortaya çıkabileceği ve bunların saptanması için ileri incelemelerin mutlaka yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007;13(19):2693-6.
2. Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28(3):259-69.
3. Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, Adams K, Pacak A. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol* 2009;24(5):943-50.
4. Schoeman JP, Stidworthy MF. Budd-Chiari-like syndrome associated with an adrenal pheochromocytoma in a dog. *J Small Anim Pract* 2001;42(4):191-4.
5. Ku CF, Lo CY, Chan WF, Chiu SW, Fan ST, Lam KS. Resection of pheochromocytoma extending into the right atrium in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hong Kong Med J* 2005;11(1):59-62.
6. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al; European Network for Vascular Disorders of the Liver. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009;51(4):696-706.
7. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333(19):1253-8.
8. Kathuria R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U, Baijal SS. Budd-Chiari syndrome in children: clinical features, percutaneous radiological intervention, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(9):1030-8.
9. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol* 2015;95(3):190-8.
10. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366(9486):665-75.
11. Bissada NK, Safwat AS, Seyam RM, Al Sobhi S, Hanash KA, Jackson RJ, et al. Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. *J Pediatr Surg* 2008;43(3):540-3.
12. Fabbri C, Cirocchi R, Covarelli P, Zanetti A, Rossi P, Boselli C, et al. [Neoplastic involvement of the inferior vena cava]. *G Chir* 1994;15(8-9):345-54.
13. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al; International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practise from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(2):92-102.
14. Sakai C, Takagi T, Oguro M, Wakatsuki S, Kuwahara T. Malignant pheochromocytoma accompanied by microangiopathic hemolytic anemia: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24(3):171-4.
15. Srinivasan R, Kini U, Babu MK, Jayaseelan E, Pradeep R. Malignant pheochromocytoma with cutaneous metastases presenting with hemolytic anemia and pyrexia of unknown origin. *J Assoc Physicians India* 2002;50(5):731-3.
16. Hu Z, Sun Y, Wang Q, Han Z, Huang Y, Liu X, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(7):1403-8.
17. Valla DC. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Gut* 2008;57(10):1469-78.
18. Sari S, Egritas O, Bukulmez A, Dalgic B, Soylemezoglu O. Is familial Mediterranean fever a possible cofactor for Budd-Chiari syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):481-4.