

Etiologie en behandeling van het budd-chiari-syndroom en vena portae trombose

Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: etiology and treatment

J.H. Smalberg

Samenvatting

Op 12 januari 2012 promoveerde dhr. dr. J.H. Smalberg aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op zijn promotieonderzoek, getiteld 'Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: etiology and treatment', onder begeleiding van promotores dhr. prof. dr. F.W.G. Leebeek en dhr. prof. dr. H.L.A. Janssen. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:211-5)

Summary

The 12th of January 2012, J.H. Smalberg defended his thesis entitled 'Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: etiology and treatment' at the Erasmus University Rotterdam under supervision of promotores F.W.G. Leebeek, MD, PhD, and H.L.A. Janssen, MD, PhD. The most important findings of his investigation are summarized in this report.

Inleiding

Het budd-chiari-syndroom (BCS) en vena portae trombose (VPT) zijn zeldzame vormen van veneuze trombose. Bij VPT is de extrahepatische vena portae geoccludeerd, terwijl primaire BCS wordt gekenmerkt door trombose van de hepatische venen en/of de suprahepatische vena cava inferior, resulterend in een belemmering van de veneuze uitvloed van de lever. De jaarlijkse incidentie van BCS in de westerse wereld is ongeveer 1-2 per miljoen personen. Precieze gegevens omtrent de incidentie van VPT in de afwezigheid van maligniteit of cirrose zijn niet beschikbaar. De laatste jaren is gebleken dat bij een aanzienlijk deel van deze patiënten 1 of meer systemische, protrombotische condities aanwezig zijn. In dit proefschrift worden studies beschreven die zijn

gericht op het nader in kaart brengen van de etiologie, het ziekteverloop en de behandeling bij patiënten met primaire BCS en non-cirrotische, non-maligne VPT.

Etiologie

In het eerste hoofdstuk wordt een overzicht gepresenteerd van de risicofactoren voor BCS en VPT en de meer gangbare vormen van veneuze trombose, zoals diepe veneuze trombose en longembolie (zie *Tabel 1*, pagina 212).¹ De belangrijkste oorzaken voor VPT zijn cirrose en hepatobiliaire maligniteiten, terwijl een lokale predisponerende factor een minder prominente rol speelt in de etiologie van BCS. Primaire BCS en non-cirrotische, non-maligne VPT zijn net als

Auteur: dhr. dr. J.H. Smalberg, maag-darm-leverarts in opleiding, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum/Erasmus Universiteit Rotterdam, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: j.smalberg@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: onder andere de MPN stichting, Nederlandse Hartstichting en de J.E. Jurriaanse Stichting hebben bijgedragen in de drukkosten van het proefschrift.

Trefwoorden: budd-chiari-syndroom, essentiële trombocytose, myeloproliferatieve ziekten, polycythemia vera, vena portae trombose, veneuze trombose

Key words: Budd-Chiari syndrome, essential thrombocytosis, myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, portal vein thrombosis, venous thrombosis

Tabel 1. Protrombotische en andere predisponerende factoren bij diepe veneuze trombose (DVT)/longembolie (LE), het budd-chiari-syndroom (BCS) en vena portae trombose (VPT).

	DVT/LE	BCS	VPT
Verhoogde stollingsneiging			
proteïne-C-deficiëntie	++	+	+
proteïne-S-deficiëntie	+	+	+
antitrombinedeficiëntie	++	+	+
factor-V-Leiden-mutatie	+	++	+
protrombinegen <i>G20210A</i>	+	+	++
fibrinogeenspiegels	+	NB	NB
factor VIII-spiegels	+	NB	+/-
antifosfolipide antilichamen	++	+	+
Hypofibrinolyse			
algehele hypofibrinolyse	+	+	NB
PAI-1	+	+	NB
TAFI	+	+/-	NB
Andere risicofactoren			
immobilisatie	++	-	-
maligniteit*	++	-	-
operatie [†]	++	-	+
obesitas	++	NB	NB
hormonale factoren	+	+	+
myeloproliferatieve ziekten	+	++++	+++
paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie	+	++	+
ziekte van Behcet	+	++	+
andere auto-immuunziekten	+	+	+
Lokale factoren			
levercirrose	-	-	++
levercyste, parasitaire massa	-	+	-
lokale inflammatie [‡]	-	-	+
hepatobiliaire maligniteiten*	-	+	++
<p>- =niet beschouwd als risicofactor, +/-=tegenstrijdige bevindingen in literatuur, +=zwakke risicofactor, ++=sterke risicofactor, +++=zeer sterke risicofactor, NB=niet bestudeerd. *Hepatobiliaire maligniteiten zijn geassocieerd met VPT en, in mindere mate, BCS. [†]Abdominale chirurgie waarbij iatrogene schade aan de poortader kan optreden, zoals splenectomie, en algemene abdominale chirurgie zijn geassocieerd met de ontwikkeling van PVT. [‡]Intra-abdominale infectie/inflammatie, bijvoorbeeld pancreatitis, cholecystitis, diverticulitis, appendicitis, omfalitis.</p>			

deze 'gewone' vormen van veneuze trombose geassocieerd met systemische, erfelijke of verworven protrombotische factoren. Er blijken veel overeenkomsten in de risicoprofielen van deze patiënten te bestaan, maar er zijn ook verschillen. Het meest opmerkelijke verschil is de hoge frequentie van myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) bij BCS- en VPT-patiënten, veruit de belangrijkste risicofactor voor deze ziektebeelden. Het wordt inmiddels ook steeds duidelijker dat er verschillen bestaan tussen het risicoprofiel van BCS- en VPT-patiënten. Zo komen MPN vaker voor bij BCS- dan bij VPT-patiënten en is de factor-V-Leiden-mutatie sterker geassocieerd met BCS dan met VPT, terwijl voor de protrombinegenvariant het tegenovergestelde geldt. Paroxysmale nachtelijke hemoglobiurie en de ziekte van Behcet komen ook relatief vaker voor bij patiënten met BCS.

Met een prevalentie van 30-40% zijn MPN veruit de meest voorkomende onderliggende oorzaak van zowel BCS als VPT. In een retrospectieve cohortstudie, waarbij 40 BCS-patiënten werden geëvalueerd voor MPN en andere protrombotische factoren, bleek bij 33% van de BCS-patiënten sprake van een onderliggende MPN.² Bij 38% van de patiënten met een MPN waren overigens additionele protrombotische factoren aanwezig, wat de noodzaak benadrukt van een volledige hematologische diagnostiek bij BCS-patiënten, zelfs als er al een protrombotische factor is geïdentificeerd. *JAK2V617F* kon worden aangetoond bij 41% van de geteste patiënten en bleek van grote toegevoegde waarde in de MPN-diagnostiek bij deze patiënten. Het diagnosticeren van MPN bij deze specifieke patiëntenpopulatie is namelijk complex, aangezien de voor MPN karakteristiek verhoogde bloedwaarden kunnen ontbreken als gevolg van portale hypertensie (splenomegalie, hemodilutie, ijzergebrek). Door middel van screening voor *JAK2V617F* kon een MPN worden geïdentificeerd bij patiënten waarbij een sterke verdenking op essentiële trombocytose bestond, maar waarbij niet werd voldaan aan de officiële MPN-criteria. Hiermee toonden wij als 1 van de eerste groepen aan dat screening voor *JAK2V617F* een nieuw diagnosticum kan zijn om zogenoemde 'occulte' MPN aan te tonen bij deze patiënten.

Sinds de ontdekking van de *JAK2V617F*-mutatie in 2005 is onderzoek naar de rol van MPN in de etiologie van BCS en VPT in een stroomversnelling geraakt. Inherent aan de lage incidentie van deze ziektebeelden is bij deze studies vaak sprake van een gebrek

aan statistische power. Daarom is een meta-analyse van studies uitgevoerd uit de periode van januari 1980 tot augustus 2011.³ Door 'pooling' van deze studies kon een significant hogere prevalentie worden vastgesteld van zowel MPN (28,5% versus 19,5%; $p < 0,001$) als *JAK2V617F* (41,1% versus 27,7%; $p = 0,03$) bij BCS- ten opzichte van VPT-patiënten. Bovendien werd een opmerkelijk verschil in de distributie van de onderliggende MPN-subtypes waargenomen, waarbij polycythemia vera significant vaker voorkwam bij BCS- dan bij VPT-patiënten (53% versus 28%; $p = 0,001$), terwijl het tegenovergestelde lijkt op te gaan voor myelofibrose (7% versus 13%; $p = 0,09$). De *JAK2V617F*-mutatie werd gevonden bij respectievelijk 17,1% en 15,4% van de BCS- en VPT-patiënten met een normaal perifeer bloedbeeld en was geassocieerd met de ontwikkeling van manifeste MPN gedurende follow-up bij respectievelijk 41% en 15% van deze patiënten. Deze gegevens tonen de toegevoegde waarde van *JAK2V617F*-screening aan en rechtvaardigen opname van deze screening in de hedendaagse routinediagnostiek van BCS- en VPT-patiënten.

In 2009 werd aangetoond dat *JAK2V617F* niet willekeurig wordt verworven, maar bij voorkeur ontstaat op een constitutioneel *JAK2*-haplotype, aangeduid met 46/1. Met behulp van DNA van 199 patiënten uit het 'European Network for Vascular Disorders of the Liver' (EN-Vie)-cohort en gezonde controles, is onderzoek verricht naar de mogelijke associatie tussen het *JAK2*-46/1-haplotype en BCS en VPT.⁴ Deze studie laat zien dat het *JAK2*-46/1-haplotype significant is geassocieerd met *JAK2V617F*-positieve BCS en VPT-gerelateerde MPN (haplotyfefrequentie 0,43 versus 0,27; $p < 0,01$), wat aanvullend bewijs levert dat deze mutatie inderdaad bij voorkeur plaatsvindt bij dit specifieke haplotype. Het *JAK2*-46/1-haplotype bleek ook in verhoogde mate aanwezig te zijn bij *JAK2V617F*-negatieve patiënten met een bewezen MPN (haplotyfefrequentie 0,46 versus 0,27; $p = 0,06$). Bij deze specifieke patiëntengroep hadden homozygote dragers van het *JAK2*-46/1-haplotype een ongeveer 4,7-maal verhoogde kans op een onderliggende MPN vergeleken met patiënten heterozygoot voor het *JAK2*-46/1-haplotype of niet-dragers. Voorts bleek het *JAK2*-46/1-haplotype geassocieerd met een verhoogde erytropoëse bij *JAK2V617F*-negatieve BCS- en VPT-patiënten. Deze bevindingen suggereren een rol voor *JAK2*-46/1-haplotype in de etiologie en diagnose van BCS- en VPT-gerelateerde MPN.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Gezien de multifactoriële etiologie is volledige hematologische diagnostiek bij patiënten met het Budd-Chiari-syndroom (BCS) en vena portae trombose (VPT) geïndiceerd, zelfs als er al een protrombotische factor is geïdentificeerd.
2. Iedere patiënt met primaire BCS of niet-maligne, niet-cirrotische VPT behoort te worden gescreend op de *JAK2V617F*-mutatie.
3. Gezien het hoge risico op bloedingscomplicaties dient men terughoudend te zijn met trombolytische therapie bij patiënten met het BCS of VPT.
4. Trombocytenaggregatieremmers hebben mogelijk een toegevoegde waarde bij de behandeling van BCS- en VPT-patiënten met een onderliggende myeloproliferatieve ziekte.

Behandeling

Antistolling in de vorm van laagmoleculairgewicht-heparine gevolgd door vitamine-K-antagonisten is de hoeksteen van de behandeling van BCS en VPT. In dit proefschrift wordt nader ingegaan op 2 andere, onderbelichte, vormen van medicamenteuze therapie bij deze patiënten.

Verscheidene case-studies en kleine patiëntenseries beschrijven de succesvolle behandeling van SVT-patiënten door middel van trombolytische therapie en rapporteren een lage incidentie van bloedingscomplicaties. Desondanks blijft deze therapie controversieel vanwege het risico op ernstige bloedingen. In dit proefschrift presenteren wij onze ervaring met lokale trombolytische therapie in een serie van 11 opeenvolgende patiënten met acute, uitgebreide buikvenentrombose.⁵ Trombolysen was succesvol bij 3 van deze patiënten en partieel succesvol bij 4 patiënten. Bij 2 patiënten ontstond een relatief kleine, proceduregerelateerde bloeding. Bij 6 patiënten trad een grote bloedingscomplicatie op, met een fatale uitkomst in 2 van deze gevallen. Met deze studie, een van de grootste op dit gebied, wordt een iets lager slagingspercentage van trombolysen dan voorheen gerapporteerd, echter vergezeld van een niet eerder gemeld hoog percentage bloedingscomplicaties. Trombolysen dient daarom te worden voorbehouden aan patiënten bij wie de veneuze flow niet kan worden hersteld door middel van antistolling, percutane transluminale angioplastiek met eventuele stentplaatsing of plaatsing van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt.

De studie beschreven in het laatste hoofdstuk gaat

specifiek in op het ziektebeloop en de behandeling van 44 VPT-patiënten met een onderliggende MPN.⁶ Bij de meerderheid van de patiënten blijkt een VPT de eerste uiting te zijn van een onderliggende MPN. Recidief trombose trad op bij 14 van de 44 patiënten (32%) en is daarmee een veelvoorkomende complicatie gedurende het ziekteverloop van patiënten met VPT en MPN. Het betrof hier uitbreiding van de trombose naar de mesenteriale vaten ($n=3$), maar vaker een nieuwe trombotische gebeurtenis elders, zowel arterieel als veneus. Het betrof een v. jugularis- of v. axillaristrombose ($n=3$), ischemisch cerebrovasculair accident ($n=3$), trombosebeen ($n=1$), longembolie ($n=1$), sinussagittalistrombose ($n=1$), arteriële trombose in de onderste extremiteit ($n=1$) en een truncuscoeliacustrombose ($n=1$). Vijfendertig procent van de patiënten ontwikkelde een varicesbloeding, echter geen van hen overleed aan de gevolgen hiervan. Daarentegen was meer dan de helft van de sterfgevallen gerelateerd aan MPN, waaronder een recidief trombotische gebeurtenis (18%), eindstadium MPN (29%) of transformatie naar acute myeloïde leukemie (18%). Aandacht en behandeling van de onderliggende hematologische ziekte is derhalve van groot belang, aangezien morbiditeit en langetermijnmortaliteit primair lijkt te worden bepaald door de MPN en niet zozeer door de complicaties van portale hypertensie. In dit verband is het interessant dat de rol van trombocytenaggregatieremmers, bewezen effectief in de preventie van trombose bij patiënten met een MPN, nog niet is onderzocht bij BCS- en VPT-patiënten met een onderliggende MPN. In deze studie trad bij 12 van de patiënten die

langdurig werden behandeld met aspirine geen recidief trombose op, terwijl dit wel het geval was bij 12 van de 32 (38%) patiënten die deze behandeling niet kregen. Alhoewel de bestudeerde populatie relatief klein was en de studie retrospectief van aard, lijkt er dus plaats voor trombocytenuitremmers bij de behandeling van VPT-patiënten met een MPN. Aanvullende studies op dit gebied zijn gewenst, bij voorkeur prospectief van aard.

Conclusie

De laatste jaren is de kennis van de etiologie van BCS en VPT flink toegenomen. Ondanks een grote overlap blijken er opmerkelijke verschillen in de onderliggende protrombotische factoren tussen 'gewone' veneuze trombose en BCS en VPT te bestaan. Het meest opvallend is de unieke associatie tussen BCS en VPT en MPN, veruit de belangrijkste oorzaak van deze ziektebeelden. Het wordt echter steeds duidelijker dat er ook verschillen bestaan in het risicoprofiel tussen BCS- en VPT-patiënten. Deze verschillen steunen de theorie dat trombose niet onwillekeurig optreedt, maar dat verschillen in risicofactoren en vaatbedspecifieke factoren zijn gerelateerd aan de locatie van de trombose. Het doorgronden van deze

verschillen kan leiden tot een beter begrip van de pathofysiologie van deze bijzondere ziektebeelden.

De auteur stelt met plezier exemplaren van zijn proefschrift ter beschikking aan belangstellenden.

Referenties

1. Smalberg JH, Kruijff MJ, Janssen HL, et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(3):485-93.
2. Smalberg JH, Darwish Murad S, Braakman E, et al. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006;91(12):1712-3.
3. Smalberg JH, Arends L, Kiladjian JJ, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. Submitted.
4. Smalberg JH, Koehler E, Darwish Murad S, et al. The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Blood* 2011;117(15):3968-73.
5. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100(6):1084-8.
6. Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, et al. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9(11):2208-14.

Ontvangen 31 januari 2012, geaccepteerd 15 maart 2012.