



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2023 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Мултифакторна генеза на тромбообразуването при синдром на Бъд-Киари – клиничен случай

Иван Киндеков<sup>1</sup>, Камелия Милчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Хематология, Военномедицинска академия, София

<sup>2</sup> Отделение по Трансплантация, Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, София

### Резюме

**Цел:** Миелопролиферативните неоплазии (МПН) са хетерогенна група клонални заболявания на хемопоеичните стволови клетки, характеризиращи се с повишена пролиферация на клетки от миелоидния ред в костния мозък (КМ). Ph-негативните МПН са най-честият рисков фактор за тромбоза на вена лиеналис (ТВА), включваща синдром на Бъд-Киари (БКС) и тромбоза на порталната вена (ТПВ). Редица проучвания разглеждат ролята на различните етиологични и рискови фактори за ТВА, включващи придобити протромботични състояния, наследствена тромбофилия и локални заболявания. Настоящото съобщение описва рядко срещан клиничен случай на пациентка с 3 рискови фактора за БКС: Ph-нег. МПН, причинена от придобита мутация JAK2V617F, наследствено нарушение на кръвосъсирването, фактор V Leiden мутация, и употреба на хормонална контрацепция.

**Материал и методи:** Диагностично-терапевтичният алгоритъм при конкретната пациентка прецизно следва актуалните препоръки за поведение при това състояние, включващо и оценка на всички възможни протромботични рискови фактори.

**Резултати:** Пациентката продължава своето регулярно проследяване от гастроентеролог и хематолог, поддържайки добро качество на живот без нови тромботични инциденти и нормални хематологични показатели.

**Заключение:** Представеният клиничен случай потвърждава ролята на рутинния скрининг за МПН при ТВА. Откроява необходимост от извършване на скрининг за вродена тромбофилия, независимо от JAK2 статуса на пациента, поради вероятността за мултифакторна генеза на тромбообразуване при тези състояния, които от своя страна налагат прилагането на различни по механизъм на действие анти тромботични терапии.

**Ключови думи:** Синдром на Бъд-Киари, миелопролиферативни неоплазии, JAK2V617F, тромбофилия

## Multifactorial genesis of thrombus formation in Budd-Chiari syndrome – a clinical case

Ivan Kindekov<sup>1</sup>, Kameliya Milcheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Hematology, Military Medical Academy, Sofia

<sup>2</sup> Department of Transplantation, Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

### Abstract

**Aim:** Myeloproliferative neoplasias (MPNs) are a heterogeneous group of clonal diseases of hematopoietic stem cells characterized by increased proliferation of cells of the myeloid lineage in the bone marrow (BM). Ph-negative MPNs are the most common risk factor for vein thrombosis (VLT), including Budd-Chiari syndrome (BCS) and portal vein thrombosis (PVT). A number of studies have addressed the role of all etiologic and risk factors for VLT, including acquired prothrombotic conditions, hereditary thrombophilia, and local disease. The present communication describes a rare clinical case of a female patient with 3 risk factors for BCS: Ph-neg. MPN caused by acquired JAK2V617F mutation, inherited coagulation disorder, factor V Leiden mutation, and use of hormonal contraception.

**Material and methods:** The diagnostic-therapeutic algorithm for the specific patient exactly follows the current opinions on behavior in this condition, including the evaluation of all possible prothrombotic risk factors.

**Results:** The patient continues his regular follow-up by a gastroenterologist and a hematologist, maintaining a good quality of life with no new thrombotic events and normal hematological parameters.

**Conclusion:** The presented clinical case confirms the role of routine screening for MPN in TVL. Screening for congenital thrombophilia is warranted regardless of the patient's JAK2 status because of the likelihood of a multifactorial genesis of thrombosis in this condition, which in turn necessitates the application of a different mechanism of antithrombotic action.

**Keywords:** Budd-Chiari syndrome, myeloproliferative neoplasia, JAK2V617F, thrombophilia

### Кореспонденция:

Д-р Иван Киндеков, гм  
e-mail: ivankindekov@gmail.com

### Correspondence:

Dr. Ivan Kindekov, MD, PhD  
e-mail: ivankindekov@gmail.com

## Въведение

Миелопролиферативните неоплазии (МПН) са хетерогенна група клонални заболявания на хемопоетичните стволови клетки, характеризиращи се с повишена пролиферация на клетки от миелоидния ред в костния мозък (КМ) [1]. Ph-негативните МПН са най-честият рисков фактор за тромбоза на лиеналната вена (ТЛВ), включваща синдром на Бъд-Киари (БКС) и тромбоза на порталната вена (ТПВ). В Европа честотата на разпространение на МПН при пациенти с БКС и ТПВ е съответно 30-57% и 21-25% [2-5, 6-8].

Двигател за клоналната пролиферация при Ph-негативните МПН е мутацията Janus kinase 2 (JAK2) V617F, идентифицирана при 95% от пациентите с полицитемия вера и в около 50% от случаите на есенциална тромбocyтeмия и първична миелофиброза [9].

Същевременно няколко проучвания описват и силната връзка между ТЛВ и различни състояния на хиперкоагулация, като с най-висока честота е мутацията на фактор V Leiden, последвана от мутация в гена за метилентетрахидрофолат редуктазата (МТХФР) [10].

## Представяне на клиничния случай

Настоящият клиничен случай описва пациентка с БКС и три клинично значими рискови фактора за ТЛВ – придобитата мутация JAK2 V617F, наследствено нарушение на кръвосъсирването, причинено от фактор V Leiden мутация, и употреба на хормонална контрацепция. Асоциацията на тези мутации е рядка и в литературата са описани само няколко такива случая.

27-годишна пациентка, насочена за консултация с хематолог с лабораторна констелация за персистираща полиглобулия, установена по повод на анамнеза за болки и подуване на корема през последните месеци. Съпътстващи заболявания: месец по-рано е диагностициран БКС на базата на клинично-лабораторни данни и образни изследвания, включително МРТ с постконтрастно изследване с гадолинево усилване, който описва характерни макроморфологични промени, характерни за БКС. При пациентката е проведена портална тромболиза и е поставен стент във вена кава инфериор. Минали заболявания не съобщава. Приема естроген-съдържащи контрацептиви. Има фамилна предрасположеност за онкологични заболявания. От проведения преглед – нормален обективен статус, периферна кръвна картина: Hb – 172 g/L, RBC – 6.39 T/L, Hct -0.565, WBC -12.68 G/L, PLT -350 G/L, нормална ДКК, хемостаза и биохимични показатели в референтни граници, серумни имуноглобулини в норма, ниво на еритропоетин – 10.5 U/ml. Допълнително са назначени генетичен скрининг – стандартен панел за МПН и вродена тромбocyтeфия и имунологичен скрининг за антифосфолипиден синдром. От тях се установени хетерозиготен генотип

на фактор V Leiden, двойно хетерозиготно носителство на мутации в гена за MTHFR и хетерозиготно носителство на мутация V617F на JAK2 гена.

При пациентката се обсъди и прие диагнозата Ph-нег. МПН – Полицитемия вера, висок риск (СЗО – критерии 2016) [11] с първична клинична изява БКС при мултифакторна генеза на тромбообразуване.

Започната е терапия с Interferon A в комбинация с перорален антикоагулант и антиагрегант.

## Обсъждане

Конкретният клиничен случай представя пациентка с 3 рискови фактора за БКС: Ph-нег. МПН, причинена от придобитата мутация JAK2V617F, наследствено нарушение на кръвосъсирването, причинено от фактор V Leiden мутация и употреба на хормонална контрацепция.

Редица проучвания разглеждат ролята на различните етиологични и рискови фактори за ТЛВ. Те се разделят на общи – системни придобити протромботични заболявания и наследствена тромбocyтeфия, и локални – абдоминална операция, инфекция, възпаление и др. Общите рискови фактори се откриват при около 70% от пациентите със ТЛВ, докато локалните фактори се идентифицират съответно при 20% и 5% от пациентите с ТПВ и БКС [10].

Тясната връзка между Ph-негативните МПН и ТЛВ се потвърждава от високата честота на JAK2 V617F сред тези пациенти, достигаща 30%-45% при БКС и 17%-35% при случаите на ТПВ. Това налага извършването на рутинен скрининг за JAK2 V617F мутация при всички пациенти с ТЛВ. Той предлага и нов диагностичен инструмент за идентифициране на така наречените окултни МПН при пациенти с ТЛВ, тъй като тази мутация често се доказва при пациенти с ТЛВ без характерно повишени периферни кръвни показатели. Порталната хипертония, причинявайки хиперспленизъм и хемодилуция, често маскира увеличението брой кръвни клетки и затруднява диагностицирането на МПН [12]. Нашата пациентка покрива диагностичните критерии на СЗО 2016 за МПН – Полицитемия вера, висок риск. Цялостната клинична изява на БКС иницира и извършването на скрининг за вродена тромбocyтeфия, установяващ клинично значима мутация на фактор V Leiden и двойно хетерозиготно носителство на мутации в гена за MTHFR, които се асоциират също с повишен тромботичен риск, но недоказ при БКС.

По отношение на вродената тромбocyтeфия с най-висока честота са мутации на фактор V Leiden и протромбoинов ген G20210A, съответно при 12% и 4% от пациентите с БКС. При пациенти с ТПВ, разпространението на мутациите на фактор V Leiden и G20210A на протромбoиновия ген е съответно 5% и 8% [4, 8]. В сравнение със здрави индивиди, мутацията на фактор V Leiden е свързана с повишен риск и



от двете БКС и ТПВ, докато мутацията на протромбиновия ген G20210A е свързана с ТПВ, но не и с БКС [13].

Хиперхомоцистеинемия и/или хомозиготен генотип за C677T на метилен-тетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) са наблюдавани при 22% от пациентите с БКС и 11% от тези с ТПВ [2-3]. Ролята на хиперхомоцистеинемията като рисков фактор за SVT е трудно да бъде оценена, тъй като нивото на хомоцистеина може да бъде повлияно от диетата и обмяната на витамини B6, B12 или B9 [14-15].

По отношение на хормоналните фактори, бременността и приемът на орални контрацептиви са свързани с БКС, относно ТПВ такава връзка не е доказана [2, 16-17].

Нерядко са случаите, при които се откриват два или повече генетични или придобити фактори за ТЛВ, както и наличието на локален и общ рисков фактор за тромбоза.

### Заклучение

Представеният клиничен случай показва ролята на интегралния диагностично-терапевтичен алгоритъм и проследяването от мултидисциплинарен екип на пациентите с ТЛВ, в частност с БКС. Потвърждава необходимостта от провеждане както на стандартния рутинен скрининг за МПН, така и на скрининг за вродена тромбофилия, независимо от JAK2 статуса, поради различията в механизма на тромбообразуване при тези състояния. Те от своя страна налагат прилагането на различни по механизъм антитромботични терапии в профилактична или терапевтична доза (антиагрегантна, антикоагулантна или комбинирана), както и циторедукция при МПН.

Пациентката продължава своето регулярно проследяване от гастроентеролог и хематолог, поддържайки добро качество на живот без нови тромботични инциденти и нормални хематологични показатели.

### Библиография

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; Lyon, France: 2017.
2. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al.; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 4;151(3):167-75.
3. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* 2010 Jan;51(1):210-8.
4. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, et al.; French national network for vascular liver diseases. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. *J Hepatol.* 2017 Sep;67(3):501-7.
5. Bureau C, Laurent J, Robic MA, et al. Central obesity is associated with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):427-32.
6. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis.

*Blood.* 2012 Dec 13;120(25):4921-8.

7. Turon F, Cervantes F, Colomer D, et al. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2015 Jan;62(1):72-4.
8. Plompen EP, Valk PJ, Chu I, et al; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica.* 2015 Jun;100(6):e226-8.
9. Singdong R, Siriboonpiputtana T, Chareonsirisuthigul et al. Characterization and Prognosis Significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR Mutations in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016 Oct 1;17(10):4647-4653.
10. Elkrief L, Payancé A, Plessier A et al. Management of splanchnic vein thrombosis. *JHEP Rep.* 2023 Jan 3;5(4):100667.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2.
12. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2005 May;129(4):553-60.
13. Qi X, Ren W, De Stefano V, et al. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Nov;12(11):1801-12.e7.
14. Qi X, Han G, Guo X, et al. Review article: the aetiology of primary Budd-Chiari syndrome - differences between the West and China. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Dec;44(11-12):1152-1167.
15. Qi X, Yang Z, De Stefano V, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepato Res.* 2014 Dec;44(14):E480-98.
16. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology.* 2000 Mar;31(3):587-91.
17. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, et al. Pregnancy and vascular liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(1):41-50.