

Case report

A young man with progressive jaundice and abdominal distension

Tanabute Limprukkasem¹ and Sith Siramolpiwat^{1,2}¹ Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University² Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University

Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare, life-threatening disease caused by obstruction of hepatic venous outflow. Common presentations are right upper quadrant pain, ascites, and hepatomegaly. A diagnosis of Budd-Chiari syndrome should be suspected when liver disease occurs in a patient with known risk factors for hypercoagulable state. We report a 22-years old transgender man presented with jaundice, marked ascites and hepatomegaly. Imaging studies showed complete thrombosis of all hepatic veins. Finally, he was diagnosed with Budd-Chiari syndrome with antiphospholipid syndrome.

© 2018 Thai Association for the Study of the Liver

Introduction

Budd-Chiari syndrome เป็นภาวะผิดปกติที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำที่ออกจากตับ (hepatic venous outflow tract obstruction) ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของตับ โดยผู้ป่วยสามารถแสดงอาการได้หลายรูปแบบตั้งแต่เกิดความผิดปกติของตับแบบรุนแรงเฉียบพลันไปจนถึงเรื้อรัง โดยอาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดท้องชายโครงขวา ท้องมาน และตับโตโดย Budd-Chiari syndrome จัดเป็นภาวะที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถ้าหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยการตรวจทางรังสีเพื่อยืนยันอุดตันของเส้นเลือดที่ออกจากตับ การรักษามุ่งเน้นไปที่การแก้ไขการอุดตันของเส้นเลือด และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับเรื้อรังและความดันสูงในเส้นเลือดดำพอร์ทัล

Case presentation

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 22 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการท้องโตมากขึ้น ตัวและตาเหลืองมา 1 เดือน ไม่มีอาการบวมที่หน้าและแขนขา ไม่มีอาการปวดท้อง นอนราบได้ปกติ ผู้ป่วยมีประวัติโรคประจำตัวเป็น deep vein thrombosis left leg วินิจฉัยเมื่อ 6 เดือนก่อนด้วยอาการขาข้างซ้ายบวม ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin จากนั้นผู้ป่วยอาการดีขึ้นจึงหยุดรับประทานยาเองมา 1 เดือน และเดิมมีประวัติฉีดยาฮอร์โมน estrogen ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับรับประทานยาคุมกำเนิดวันละ 1 เม็ด ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 18 เดือน โดยผู้ป่วยหยุดใช้ยาดังกล่าวหลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น deep vein thrombosis และผู้ป่วยมีประวัติผ่าตัดเสริมเต้านมเมื่อ 1 เดือนก่อน มีประวัติมีเพศสัมพันธ์กับเพศเดียวกันโดยไม่สวมถุงยางอนามัย ปฏิเสธประวัติโรคตับในครอบครัว ตรวจร่างกาย แรกจับสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ หัวใจและปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบ jugular vein engorgement ไม่พบขาบวม ระบบทางเดินอาหารตรวจพบ icteric sclera ไม่พบ dilatation of superficial vein ที่ผิวน้ำท้อง ตรวจ liver span ได้ 14 cm. ในแนว mid-clavicular line และตรวจพบ increased splenic dullness และตรวจพบน้ำในช่องท้องด้วยวิธี fluid thrill ตรวจไม่พบลักษณะของ stigmata of chronic liver disease เช่น spider nevi หรือ palmar erythema

Corresponding author

Sith Siramolpiwat, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Faculty of Medicine, Thammasat University, Bangkok, Thailand
Tel.: +66 2926 9794
Email: sithsira@gmail.com

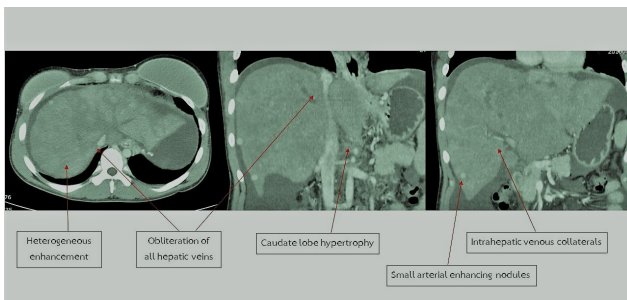
Thai J Hepatol 2019;2(1):6-8

DOI: http://doi.org/10.30856/thjhep2019vol2iss1_02

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC: Hb 11.5 g/dL, Hct 35.7%, MCV 72 fL, MCH 23 pg, WBC 5,400 cells/uL (neutrophil 68%, lymphocytes 21%, monocyte 8.8%), PLT 33,000 u/L; Coagulogram: PT 24.1 seconds, INR 2.03, PTT 36.9 seconds; Kidney function: BUN 12 mg/dL, Cr 0.86 mg/dL; Liver function test: AST 116 U/L, ALT 88 U/L, alkaline phosphatase 177 U/L, albumin 2.9 g/dL, globulin 4.6 g/dL, total bilirubin 6.17 mg/dL, direct bilirubin 3.73 mg/dL; Serology tests: HBsAg negative, anti-HBs positive, anti-HCV negative, anti-HIV non-reactive; Ascites profile: ascites albumin 0.5 g/dL, ascites total protein 1.3 g/dL, ascites WBC 86 cell/mm³ (PMN 7%, mononuclear cell 93%)

ผลการตรวจทางรังสี CT upper abdomen พบ marked ascites with heterogeneous liver enhancement and total thrombosis of all hepatic veins (Figure 1) นอกจากนี้ยังพบ caudate lobe hypertrophy, small intrahepatic venous collateral และ small arterial enhancing nodules (Figure 1) และ Doppler ultrasound left leg พบ evidence of sub-acute to chronic deep vein thrombosis of left femoral vein ผู้ป่วยได้รับการตรวจทาง serology เพิ่มเติมเพื่อค้นหาสาเหตุของ hypercoagulable state พบ ANA: positive coarse speckled 1:1280, protein C 23.2%, protein S 109.8%, anti-thrombin-III 64.4%, anti-cardiolipin IgM negative, anti-cardiolipin IgG positive, lupus anticoagulant positive, anti-beta2 glycoprotein1 IgM positive และ anti-beta2 glycoprotein1 IgG positive

Figure 1 ภาพ CT upper abdomen แสดงให้เห็น marked ascites with heterogeneous liver enhancement, complete obliteration of all hepatic, caudate lobe hypertrophy, small intrahepatic venous collateral และ small arterial enhancing nodules



Differential diagnosis

การวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยที่มาด้วยเรื่อง ascites with hepatomegaly ซึ่งจากผลการตรวจน้ำในช่องท้องเข้าได้กับลักษณะ portal hypertension-related ascites แบบ sinusoid portal hypertension ซึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อย คือ โรคตับแข็ง ส่วนสาเหตุที่อื่นที่เป็นไปได้คือ late Budd-Chiari syndrome โดยผู้ป่วยรายนี้มีอายุน้อย และมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hypercoagulable state ได้แก่ มีประวัติเป็น deep vein thrombosis ร่วมกับการใช้ hormonal therapy (รับประทานยาคุมกำเนิดและฉีด estrogen) และในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับอักเสบเรื้อรัง และจากการตรวจร่างกาย พบ hepatomegaly ทำให้นักถึงกลุ่ม late Budd-Chiari syndrome มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยจำเป็นต้องใช้การตรวจภาพทางรังสี ซึ่งจาก CT upper abdomen ในผู้ป่วยรายนี้พบ total throm-

bosis of all hepatic veins ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น Budd-Chiari syndrome ซึ่งสาเหตุของโรคนี้แบ่งได้ 2 กลุ่ม คือ primary และ secondary Budd-Chiari syndrome โดยจาก CT upper abdomen แสดงให้เห็นว่าสาเหตุของการอุดตันของเส้นเลือดเกิดจาก intravascular thrombosis โดยไม่มีการกดเบียดจากภายนอก ทำให้นักถึงสาเหตุจาก primary cause มากที่สุด นอกจากนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ antiphospholipid syndrome จึงทำให้นักถึงสาเหตุหลักของโรค Budd-chiari syndrome จาก 2 ภาวะ ได้แก่ antiphospholipid syndrome และการได้รับ hormonal therapy แต่อย่างไรก็ตามจากการตรวจเพิ่มเติมพบว่าระดับ protein C ต่ำกว่าค่าปกติ ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดลงของ hepatic synthetic function ใน late Budd-Chiari syndrome จึงอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหรือไม่

Treatment

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้แบ่งออกเป็น

1) การรักษาภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง คือ รับประทานยา diuretic เพื่อรักษา ascites โดยในภายหลังผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะ refractory ascites จนได้รับการปรับขนาดยาเป็น furosemide ขนาด 80 มก.ต่อวัน และ spironolactone ขนาด 200 มก.ต่อวัน รวมทั้งได้รับการเจาะระบายน้ำในช่องท้องแบบ large volume paracentesis เป็นครั้งคราว และได้รับการตรวจ esophagogastroduodenoscopy เพื่อคัดกรอง esophageal varices ซึ่งผู้ป่วยรายนี้พบ large esophageal varices และในภายหลังเกิดภาวะ acute variceal hemorrhage จึงได้รับการรักษาด้วยวิธี endoscopic band ligation และได้รับยา กลุ่ม non-selective beta-blocker (propranolol)

2) การรักษาจำเพาะที่เป็นสาเหตุของการเกิด hypercoagulable state คือการได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด enoxaparin และในภายหลังเมื่ออาการคงที่จึงได้มีการปรับเป็นยา warfarin ชนิดรับประทานต่อ โดยกำหนดเป้าหมายระดับ INR ที่ 2-3

Outcome and follow-up

หลังได้รับการรักษาดังกล่าวผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหลายครั้งด้วย decompensated liver disease และ acute-on-chronic liver failure ในที่สุดผู้ป่วยได้เสียชีวิตจากภาวะ acute-on-chronic liver failure และ septicemia

Discussion

Budd-Chiari syndrome เป็นภาวะผิดปกติที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำที่ออกจากตับ (hepatic venous outflow tract obstruction) จัดเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในทางคลินิก ซึ่งภาวะนี้สามารถแสดงอาการได้หลายแบบ ตั้งแต่ไม่มีอาการ หรือมีอาการท้อมนานเรื้อรัง จนถึงภาวะตับอักเสบเฉียบพลันหรือทำให้เกิดภาวะตับวายและเสียชีวิตได้ โดยตำแหน่งที่เกิดการอุดตันนั้นอาจเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ small hepatic venule หรือ hepatic vein เส้นใดเส้นหนึ่งหรือทั้งสามเส้น หรือเกิดขึ้นที่ inferior vena cava ก่อนจะเปิดสู่หัวใจห้องขวาบน โดยไม่รวมถึงสาเหตุของการอุดตันจากความผิดปกติของหัวใจหรือเยื่อหุ้มหัวใจ และไม่รวมถึงภาวะ sinusoidal obstructive syndrome (1, 2) ซึ่งการอุดตันของหลอดเลือดที่ออกจากตับนั้นอาจเกิดเพียงตำแหน่งเดียว หรือเกิดขึ้นร่วมกันมากกว่าหนึ่งตำแหน่งได้ก็ได้ โดยอาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ท้อมนาน (พบร้อยละ 83), ตับโต (พบร้อยละ 67) และปวดท้องที่ชายโครงขวา (พบร้อยละ 61) ซึ่งความรุนแรงของอาการและอาการแสดงนั้นขึ้นอยู่กับ 3 ปัจจัย ได้แก่ 1) ตำแหน่งของการอุดตัน 2) ความรวดเร็วของการอุดตัน 3) ความสามารถของตับในการสร้าง collateral circulation ซึ่งเป็นกลไกการปรับตัว

(compensatory mechanism) ของตับต่อการอุดตันของเส้นเลือดดำขาออก (3) กล่าวคือหากเกิดการอุดตันของเส้นเลือดดำ hepatic vein ทั้งสามเส้นพร้อมกันอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยมักมีอาการแบบเฉียบพลัน โดยบางรายอาจเกิดภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ได้ แต่หากการอุดตันเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ หรือเกิดขึ้นที่ hepatic vein เส้นใดเส้นหนึ่ง ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมาพบแพทย์ด้วยอาการท้องมานเพียงอย่างเดียว สำหรับการวินิจฉัยโรค Budd-Chiari syndrome นั้นอาศัยภาพทางรังสีวิทยาซึ่งแสดงให้เห็นการอุดตันของ hepatic venous outflow โดยสามารถทำได้ตั้งแต่การใช้ Doppler ultrasound หรือการใช้ภาพ CT หรือ MRI (1, 2) โดยลักษณะภาพทางรังสีที่นอกเหนือจากการอุดตัน hepatic vein หรือ inferior vena cava แล้ว อาจพบความผิดปกติอื่น ๆ อีก เช่น cavo-caval หรือ hepatic venous collaterals หรือพบ caudate lobe hypertrophy หรือ macro-regenerative nodules ซึ่งอยู่หลังมักพบได้บ่อยในกลุ่มที่เป็น chronic Budd-Chiari syndrome (4) ส่วนความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการใน Budd-Chiari syndrome นั้นพบได้หลายลักษณะขึ้นกับความรุนแรงของโรค เช่น ในรายที่เป็น fulminant หรือ acute Budd-Chiari syndrome อาจตรวจพบระดับของเอนไซม์ aminotransferases สูงถึง 5-10 เท่า และมี direct hyperbilirubinemia ส่วนในรายที่เป็น chronic Budd-Chiari syndrome อาจตรวจพบลักษณะทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึง ภาวะ chronic liver disease ร่วมกับ portal hypertension

สาเหตุหลักของโรค Budd-Chiari syndrome แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ สาเหตุแบบปฐมภูมิ (primary) ซึ่งเกิดจากการอุดตันภายในหลอดเลือดดำเองจากการที่ผู้ป่วยนั้นมีภาวะ hypercoagulable state และแบบทุติยภูมิ (secondary) ซึ่งการอุดตันของหลอดเลือดเกิดจากการกดทับหรือการลุกลามจากอวัยวะภายนอก อย่างไรก็ตามพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยนั้นมักมีโรคในกลุ่ม hypercoagulable state อย่างน้อย 1 สาเหตุ และประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย Budd-Chiari syndrome อาจพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด hypercoagulable state มากกว่า 1 สาเหตุ โดยปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่ (2, 3)

- 1) ภาวะ Thrombophilia ซึ่งมีทั้งกลุ่มโรคที่เป็นทางพันธุกรรม (inherited) และเกิดขึ้นภายหลัง (acquired)
- 2) โรคในกลุ่ม Myeloproliferative disorder หรือ JAK2 mutation
- 3) ปัจจัยทางฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น การได้รับฮอร์โมน estrogen
- 4) ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากโรคทางกายอื่น ๆ (systemic risk factors)

ซึ่งจากการสืบค้นหาสาเหตุของการเกิด Budd-Chiari syndrome ในผู้ป่วยรายนี้พบ 2 อย่าง ได้แก่ ปัจจัยทางฮอร์โมนเนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติใช้ยาคุมกำเนิดซึ่งเป็นฮอร์โมน estrogen และผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น antiphospholipid syndrome โดยจากอาการทางคลินิกและการดำเนินโรคผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น subacute to chronic Budd-Chiari syndrome ซึ่งแนวทางการรักษาโรค Budd-Chiari syndrome นั้น แบ่งเป็น 2 อย่าง ได้แก่ การรักษาจำเพาะต่อโรค และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากความดันพอร์ทัลสูง สำหรับการรักษาแบบจำเพาะคือการรักษาเพื่อแก้ไขการอุดตันของ hepatic venous outflow tract โดยปัจจุบันแนะนำให้พิจารณาการรักษาเป็นลักษณะแบบ step-wise approach (2) ได้แก่ 1) การรักษาด้วยยา (medical therapy) ซึ่งได้แก่ การให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค อย่างไรก็ตามโอกาสที่โรคจะตอบสนองด้วยการให้ยาเพียงอย่างเดียวนั้นมีเพียงร้อยละ 25 และมักตอบสนองในรายที่อาการไม่รุนแรง (5) 2) การรักษาด้วยการเปิดเส้นเลือดด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การทำ angioplasty ร่วมกับการใส่ stent ซึ่งแนะนำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดช่วงสั้น ๆ (short-length stenosis) 3) ในรายที่ไม่ตอบสนองหรือไม่เหมาะต่อการรักษาด้วย 2 วิธีข้างต้น อาจรักษา

ด้วยวิธี Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) และ 4) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation) ซึ่งพบว่าการใช้แนวทางการพิจารณาการรักษาแบบนี้กับผู้ป่วย Budd-Chiari syndrome นั้นส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี ถึงเกือบร้อยละ 75 (5) สำหรับการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับเรื้อรัง โรคตับแข็ง และภาวะความดันสูงในเส้นเลือดพอร์ทัล โดยทั่วไปแนะนำให้ปฏิบัติตามแนวทางเวชปฏิบัติของภาวะนั้น ๆ (1, 6)

References

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *Journal of hepatology*. 2003;38(3):364-71
2. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatology international*. 2018;12(Suppl 1):168-80
3. Danwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Annals of internal medicine*. 2009;151(3):167-75
4. Zhou P, Ren J, Han X, Wu G, Zhang W, Ding P, et al. Initial imaging analysis of Budd-Chiari syndrome in Henan province of China: most cases have combined inferior vena cava and hepatic veins involvement. *PLoS one*. 2014;9(1):e85135
5. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*. 2013;57(5):1962-8
6. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *The New England journal of medicine*. 2004;350(6):578-85