

Intérêt D'une Recherche De Thrombophilie Au Cours Des Thromboses De La Veine Porte Dans Un Service De Médecine Interne

Brah S.

Service de Médecine Interne, Hôpital de la Conception,
147 Bd Baille, 13005, Marseille

Service de Médecine Interne, Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey

Malam-Abdou B.

Service d'Onco-Hématologie, Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey

Daou M.

Andia A.

Service de Médecine Interne, Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey

Djibrilla A.

Service d'Onco-Hématologie, Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey

Veit V.

Bernit E.

Service de Médecine Interne, Hôpital de la Conception,
147 Bd Baille, 13005, Marseille

Hardwigsen J.

Service d'Onco-Hématologie, Hôpital National de Niamey, BP 238, Niamey

Schleinitz I.

Harlé J.

Service de Médecine Interne, Hôpital de la Conception,
147 Bd Baille, 13005, Marseille

doi: 10.19044/esj.2017.v13n21p227 [URL:http://dx.doi.org/10.19044/esj.2017.v13n21p227](http://dx.doi.org/10.19044/esj.2017.v13n21p227)

Abstract

Background: Many causes of portal vein thrombosis are described and most patients had a combination of local and systemic risk factors. In many studies, prthombotic disorders investigations were conducted in various departments of haematologies and/or gastroenterology. In this study, we investigated the systemic risk factors associated or not to abdominal inflammation in a series of patients recruited in a department of Internal Medicine. **Methods:** We studied, retrospectively from 2005 to 2009, 21 cases of patients with portal vein thrombosis. Patients with cancer are not

included in this study. **Results:** We reported 21 patients with portal vein thrombosis: 8 males (43%) and 13 females (57%). The average age of patients was 46, 6 years (20; 59). Eight (8) patients had abdominal inflammatory pathology and 21 (100%) patients had systemic prothrombotic factors. This etiologic investigation is rentable because in 18 cases, abdominal inflammation and/or prothrombotic disorders are diagnosed. This diagnostic, however, can permit to discuss a specific management. **Conclusion:** Extensive investigation of prothrombotic disorders is necessary in portal vein thrombosis, although if local abdominal inflammation exist.

Keywords: portal vein Thrombosis, prothrombotic factor, abdominal inflammation

Résumé

Introduction: Les étiologies des thromboses veineuses portes (TVP) sont multiples, associant souvent des causes locales à des causes générales. Plusieurs travaux ont évalué les facteurs de thrombophilie associés, sur des séries de patients recrutés dans des services d'hématologie et de gastroentérologie. Nous rapportons les résultats du bilan étiologique réalisé au travers d'un recrutement de service de médecine interne. **Méthodologie:** Nous avons analysé rétrospectivement 21 cas de TVP survenues entre 2005 et 2009 ayant bénéficié d'un bilan étiologique exhaustif. Les patients ayant une néoplasie ont été exclus de l'analyse. **Résultats:** Il s'agit de 8 hommes (43%) et 12 femmes (57%) avec un âge médian de 46,6 ans (20 ; 59). Huit patients ont un facteur local retrouvé et tous les patients (100%) ont au moins un facteur général favorisant, témoignant d'une bonne rentabilité diagnostique de cette recherche étiologique. L'impact thérapeutique de ce bilan est non négligeable puisque chez 18 patients (85%), la cause de thrombophilie identifiée pouvait faire discuter une prise en charge spécifique. **Conclusion:** Devant une thrombose porte, la réalisation d'un bilan de thrombophilie exhaustif est utile, même en présence d'une cause locale.

Mots-clés : Thrombose veineuse porte, thrombophilie, affections intra abdominales

Introduction

La thrombose de la veine porte (TVP) est une cause fréquente d'hypertension portale dans les pays développés. Elle est à l'origine de plus de 30 à 40% de toutes les causes de varices œsophagiennes associées ou non à une hépatopathie (Sarin et al., 2006). Une fois le diagnostic de TVP posé, le bilan étiologique est l'un des éléments déterminant la prise en charge

thérapeutique à court et long terme. De nombreux travaux ont montré la nécessité de rechercher une cause « locale » et une cause « générale », principalement à la recherche d'une ou plusieurs anomalies prothrombotiques (Bertrand, 2006; Kirstine et al., 2007; Tchuenbou et al., 2003; Denniger et al., 2000; Webb & Sherlock, 1976). Ce bilan n'est pas standardisé et dépend souvent des pratiques de prescription des différentes équipes. Par ailleurs, l'évaluation d'une thrombophilie s'est largement enrichie de nombreux marqueurs biologiques dont l'association aux thromboses veineuses portes reste mal établie.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer l'apport du bilan étiologique des TVP proposé au sein d'un service de médecine interne en collaboration avec le laboratoire d'hémostase du CHU.

Méthodologie

Sélection des patients

A partir d'une recherche réalisée grâce au codage PMSI (code des thromboses portes : I81) au sein des services de Médecine Interne, Gastro-entérologie et Chirurgie viscérale de l'Hôpital universitaire de la Conception (Marseille, France), nous avons identifié 65 patients consécutifs (26 en chirurgie viscérale, 22 en gastro entérologie et 17 en médecine interne) ayant présenté une TVP sur la période de janvier 2005 à janvier 2009. Le diagnostic de TVP avait été retenu en utilisant des méthodes d'imagerie objectives (échographie doppler et/ou Tomodensitométrie et/ou Imagerie par Résonance Magnétique).

Nous avons secondairement exclu tous les patients avec carcinome hépato-cellulaire ou n'ayant pas bénéficié d'un bilan étiologique exhaustif. Vingt et un patients ont finalement été retenus et analysés dans ce travail.

Bilan étiologique réalisé

La recherche de causes « locales » comprenait au minimum un scanner abdomino-pelvien ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale. La recherche d'une cause « générale », reposait sur un bilan à la recherche d'une thrombophilie. Ce bilan est réalisé en 2 temps, puisque certains des paramètres ne sont pas interprétables sous héparinothérapie ou sous anti vitamines K. Depuis 2005, le bilan de thrombophilie comprend dans notre centre les recherches suivantes : déficit en antithrombine (<0.8 UI/ml), protéine S (<0.6 UI/ml), protéine C (<0.7 UI/ml), recherche de la mutation du Facteur V (V Leyden) et du facteur II (mutation G20210A), dosage de l'homocystéinémie (traces-14), du facteur VIII (dosage réalisé à distance de tout syndrome inflammatoire, et considéré comme pathologique si > 1.5 UI/ml) et la recherche d'un syndrome des anti-phospholipides (anti-cardiolipines IgG et IgM, anti-B2GpI, recherche d'un

anticoagulant circulant (ACC) de type lupique, répétés à 12 semaines d'intervalle).

La recherche de la mutation de JAK2 v617f n'étant intégrée que plus récemment à notre bilan, elle n'a pas été réalisée systématiquement. La réalisation d'examen médullaire (myélogramme et/ou biopsie ostéo-médullaire) n'était pas non plus systématique, de même que la recherche du clone HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne).

Analyses statistiques

Nous avons analysé rétrospectivement les résultats des examens réalisés dans le cadre du bilan étiologique des TVP, leur rentabilité diagnostique et leur impact thérapeutique respectifs. La rentabilité diagnostique correspondait à l'identification d'au moins 1 facteur « général », alors que l'impact thérapeutique correspondait à l'identification d'au moins un facteur « général » susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique (par exemple la durée de l'anticoagulation) parmi les suivants : déficit en antithrombine III, en Protéine C, en Protéine S, Syndrome des anti-phospholipides, mutation homozygote du facteur V Leyden ou hétérozygote composite (mutations FV et FII), syndrome myéloprolifératif ou HPN, même en l'absence de cause locale.

Les variables qualitatives ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage (%). Les comparaisons ont été réalisées en utilisant le test exact de Fischer et en fixant un seuil de significativité à un $p < 0.05$.

Résultats

Caractéristiques des patients

Dans ce travail, 21 patients ont répondu aux critères d'inclusion, se répartissant en 12 femmes (57%) et 9 hommes (43%), avec un âge médian de 46.6 ans [extrêmes : 20–59]. Quatre patients ont présenté un tableau aigu de TVP. Les 17 patients restant sont des cas de TVP chroniques avec présence de cavernomes au moment de la prise en charge. Aucun de ces patients n'est décédé au cours de la période de l'étude.

L'ensemble de ces patients a bénéficié du bilan exhaustif comme défini ci-dessus (cf. méthodologie). Seuls 2 patients ont eu une recherche de JAK2 v617f (positive dans les 2 cas) et 2 autres patients ont bénéficiés d'une recherche de clone HPN (négatives).

Bilan étiologique

Le bilan étiologique a permis d'identifier une cause locale chez seulement 8 des 21 patients (38%) (cf. tableau 1). Ces causes locales sont composées de 5 cas de cirrhose (24%), 2 cas de cholécystite (10%) et 1 cas d'abcès appendiculaire (4%). Parmi ces patients ayant une cause locale

associée, 3 avaient été diagnostiqués en phase aiguë sur les 4 TVP aiguës de cette série (2 cas de cirrhose associées à un déficit en ATIII et le cas d'abcès appendiculaire associé à un facteur V Leyden hétérozygote et une augmentation du facteur VIII). Concernant ce bilan étiologique, la rentabilité diagnostique est excellente puisque tous les patients (100%) ont eu au moins un facteur prothrombotique identifié. Cette recherche étiologique est rentable à la fois dans les thromboses anciennes et récentes. On note plus de TVP aiguës chez les patients ayant une cause locale associée, comparé aux patients qui n'ont que les facteurs de thrombophilie générale.

Tableau 1. Résultats du bilan étiologique de TVP

Patients	Sexe	Age au diagnostic	IT	Facteurs généraux prothrombotiques	Facteurs locaux	Evolution
1	F	20	oui	Anti phospholipides (cardiolipine) + augmentation du FVIII	cholécystite	Chronique
2	F	28	oui	Anti phospholipides (cardiolipine)	Absents	Chronique
3	F	27	oui	Anti phospholipides (B2GPI)	Absents	Chronique
4	F	47	oui	Anti phospholipides (ACC)	Absents	Chronique
5	F	45	oui	Anti phospholipides (B2GP1)	Absents	Aigue
6	F	49	oui	Anti phospholipides (cardiolipine)	Absents	Chronique
7	F	42	non	augmentation du FVIII	Absents	Chronique
8	F	52	oui	Thrombocytémie essentielle JAK2 + augmentation du FVIII	Absents	Chronique
9	F	49	oui	Déficit en Antithrombine	Cholécystite	Chronique
10	F	54	oui	Vaquez JAK2 + augmentation du FVIII	Absents	Chronique
11	F	57	oui	Thrombocytémie essentielle + augmentation du FVIII	Absents	Chronique
12	F	55	oui	Thrombocytémie essentielle + augmentation du FVIII	Absents	Chronique
13	H	47	oui	Déficit en Antithrombine	cirrhose	Aigue
14	H	59	non	V Leyden	cirrhose	Chronique

				hétérozygote + augmentation du FVIII		
15	H	50	oui	Déficit en Protéine S	Absents	Chronique
16	H	42	oui	Déficit en Protéine C + Augmentation du facteur VIII	cirrhose	Chronique
17	H	58	oui	V Leyden hétérozygote + Déficit en Protéine C	Absents	Chronique
18	H	49	oui	Déficit en Antithrombine	cirrhose	Aigue
19	H	52	oui	V Leyden hétérozygote + Déficit en Protéine C	cirrhose	Chronique
20	H	56	oui	Déficit en Protéine S	Absents	Chronique
21	H	40	non	V Leyden hétérozygote + augmentation du FVIII	Abcès appendiculaire	Aigue

IT : impact thérapeutique du bilan étiologique ; H : homme ; F : femme

Il s’agissait d’anomalies acquises dans 10 cas (6 cas de syndrome des anticorps anti phospholipides et 4 cas de syndromes myéloprolifératifs) et d’anomalies génétiques prothrombotiques dans les 11 autres cas. Chez les 6 patientes pour lesquelles la TVP a été attribuée à un SAPL, ce dernier avait été diagnostiqué antérieurement sur des critères obstétricaux (fausses couches à répétitions). Elles étaient toutes traitées par aspirine à dose anti-agrégante et ne recevaient pas d’anticoagulants au moment de la survenue de la TVP. Biologiquement, on notait dans un cas la présence persistante d’un ACC, dans 3 cas celle d’anticorps anti-cardiolipine et dans 2 cas d’anticorps anti-Bêta2GPI isolés. Seule une patiente sur les 6 avait également un facteur local associé (cholécystite lithiasique). Un syndrome myéloprolifératif (SMP) a été identifié chez 4 patientes. Il s’agissait d’une thrombocytémie essentielle dans 3 cas et d’une maladie de Vaquez. La mutation JAK2 v617f, recherchée dans 2 des 4 cas, s’est avérée positive les 2 fois. Les 2 autres SMP avaient été diagnostiqués sur l’exploration médullaire.

Tableau 2. Récapitulatif des différentes étiologies de TVP de notre travail comparées aux données de la littérature

Thrombophilie	Causales locales	PS	PC	ATI II	F II	Hyper Homocyst.	F. V	SM P	SA PL	FVI II	F. local + F. général

Kristine et al. (2007) N = 67	61 (91%)	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	0	13 (19%)	3 (4%)	4 (6%)	9 (13%)	NP	NP
Primignani et al. (2005) N = 65	12 (18%)	2 (2%)	0	2 (3%)	14 (22%)	8 (12%)	2 (3%)	23 (35%)	4 (6%)	NP	NP
Denninger et al. (2000) N = 36	1 (3%)	7 (19%)	0	1 (3%)	5 (14%)	4 (11%)	1 (3%)	11 (30%)	4 (11%)	NP	1 (3%)
Notre série N = 21	8 (38%)	1 (4%)	3 (14%)	3 (14%)	0	0	4 (19%)	4 (19%)	6 (28%)	8 (38%)	8 (38%)

PS : déficit en protéine S ; PC : déficit en protéine C ; ATIII : déficit en antithrombine III ;

F II : mutation du facteur II ; FVIII : augmentation du facteur VIII ; Hyperhomo. :

Hyperhomocystéinémie ;

F.V : facteur V Leyden ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; SAPL : syndrome des anti phospholipides ;

NP : non précisé.

Les anomalies génétiques prothrombotiques retrouvées sont : 3 cas de déficit en antithrombine, 3 cas de déficit en Protéine C (2 associés à une mutation hétérozygote du facteur V et 1 associé à une augmentation du facteur VIII), 4 cas de facteur V Leyden hétérozygote (2 associés à un déficit en protéine C, et 2 à des augmentations du facteur VIII).

Dans 8 cas, une augmentation du facteur VIII était retrouvée. Cette augmentation était associée à d'autres anomalies prothrombotiques dans 7 cas avec un taux moyen du facteur VIII à 1,6 (extrêmes : 1,55 – 1,90) et 1 cas était isolé avec des taux contrôlés à 1,80 et 2,60 U/ml (patient n°7). La recherche d'un clone HPN a été faite chez ce patient et chez le patient n°21 et s'est avérée négative. Aucun de nos patients ne présentait d'élévation de l'homocystéinémie.

Enfin, on notait un impact thérapeutique de ce bilan étiologique (l'identification d'une cause pouvant modifier la durée et/ou l'intensité de l'anticoagulation) chez 75% (6/8) des patients ayant une cause locale identifiée contre 92 % (12/13) des patients n'ayant aucune cause locale (p=0.531).

Discussion

L'intérêt du bilan étiologique au cours des thromboses de la veine porte (TVP) est mal évalué dans la littérature. Ces études sont rétrospectives portant sur de petites cohortes avec des périodes d'inclusion pouvant aller de 10 à 20 ans (Kirstine et al., 2007; Denninger et al., 2000; Gerhardt et al., 2000; Primignani et al., 2005). De ce fait, Il n'y a pas d'homogénéité au

niveau des bilans étiologiques réalisés, les marqueurs de thrombophilie les plus récents n'ayant pas souvent été recherchés. D'autre part, les résultats sont très dépendants du type de recrutement des patients, selon que l'étude soit réalisée par des hématologues ou des gastro-entérologues par exemple (cf. tableau 2).

Dans notre travail, la rentabilité diagnostique et l'impact thérapeutique du bilan étiologique proposé nous ont semblé satisfaisants. En effet, le bilan a permis d'identifier au moins une anomalie chez tous les patients, et notamment au moins une anomalie susceptible de modifier la prise en charge ultérieure chez 85% (18 patients) d'entre eux. De manière intéressante, il semble que cette rentabilité soit identique en présence ou non de facteurs « locaux » favorisant la TVP.

Nous avons identifié 8 causes locales et plusieurs types de facteurs prothrombotiques (cf. tableau 1), soit par ordre décroissant : 6 SAPL (28%), 4 syndromes myéloprolifératifs ou SMP (19%), 4 facteurs V Leyden hétérozygotes (19%), 3 déficits en antithrombine (14%), 3 déficits en Protéine C (14%), 1 en Protéine S (4%). L'augmentation du facteur VIII a été retrouvée dans 8 cas, soit 38% (anomalie persistante en l'absence de syndrome inflammatoire) dont 7 étaient associés à d'autres facteurs de thrombophilie et 1 seul cas isolé. Nos résultats sont tout à fait différents en termes de répartition avec le travail de Kristine et al. portant sur 67 patients venant d'un recrutement gastro-entérologique (Bertrand, 2006). Ces auteurs retrouvent en effet une prévalence plus faible en termes de SAPL (13%) et de SMP (4%) mais de nombreux cas d'hyperhomocystéinémie (19%) qui est la première cause de thrombophilie retrouvée dans leur cohorte (Bertrand, 2006). Les causes locales prédominent dans cette série, soit 91% des patients contre seulement 38% chez nos patients. Contrairement à notre travail, les cas de néoplasie ont été inclus dans cette étude en plus des cirrhoses. Les résultats du travail de Primignani et al. conduit dans un service de gastro-entérologie sur 65 patients sont également différents des nôtres avec moins de causes locales (18%), mais plus de SMP (35%). Ils identifient peu de SAPL (6%), mais retrouvent 8 hyperhomocystéinémies soit 12%. Les cirrhoses et les néoplasies étaient exclus de cette étude (Primignani et al., 2005). Dans notre série, on retrouve 5 cas de cirrhose, soit 62% des 8 causes locales identifiées.

En considérant seulement les thrombophilies génétiques, 10 des 21 patients (47.6%) ont au moins 1 facteur thrombophilique identifié dans notre cohorte. Denninger et al. identifient sur 36 patients, une thrombophilie génétique dans 61% des cas, avec 7 déficits en Protéine S (19%), 5 cas de mutation du facteur II (14%), 1 cas de mutation V Leyden (3%), 1 cas de déficit en ATIII (3%), mais aucun déficit en Protéine C (Denninger et al., 2005). Sur les 65 patients de Primignani, seulement 20 cas de thrombophilie

généétique ont été retrouvés soit 30%, dont 14 mutations du facteur II (22%), 2 déficits en protéine S (3%), 2 déficits en antithrombine (3%), 2 facteurs V Leyden (3%) et aucun déficit en protéine C également (Primignani et al., 2005). La mutation hétérozygote du V est retrouvée de manière variable dans la population générale avec une fréquence estimée à 5% en Europe contre seulement 0.6% en Asie (Rees et al., 2005). Cette prévalence pourrait expliquer la fréquence de cette mutation dans les principales études européennes. En effet, dans une série rétrospective de Gerhardt et al, la prévalence du facteur V Leyden était significativement plus élevée chez 119 malades ayant des antécédents de maladie thromboembolique (47 mutations hétérozygotes et 5 homozygotes soit respectivement 40 et 4%) comparés à un groupe témoin de 223 femmes sans antécédents de thrombose (Gerhardt et al., 2000). De plus, il faut noter que si le risque de thrombose existe surtout chez les patients qui portent cette mutation à l'état homozygote, à l'état hétérozygote, ce risque est présent si la mutation est associée à un autre facteur de thrombophilie (Tchuenbou et al., 2003). La présence d'un facteur local augmenterait également le risque de TVP chez les patients ayant une mutation V Leyden hétérozygote (Martinelli et al., 2009). Dans notre série, celles de Kristine, Denninger et Primignani (cf. tableau 2), il n'a pas été rapporté de mutation du facteur V à l'état homozygote (Kirstine et al., 2007; Denninger et al., 2000; Primignani et al., 2005). Dans ces différentes études, les déficits en protéine S et en antithrombine sont les plus constamment retrouvés parmi les facteurs de risques de thrombophilie génétique. Noter qu'une diminution du taux de protéine S chez des femmes traitées par estrogènes est rapportée dans une étude prospective et cette prise de contraception œstroprogestative doit être confondue avec les déficits congénitaux (Van Ommen et al., 1999).

Même en cas d'identification d'un facteur local et/ou d'un facteur général de thrombophilie génétique, il semble prudent de ne pas faire l'économie de la recherche de facteur de thrombophilie acquise associés (Diaz et al., 2001). En ce qui concerne les associations des facteurs étiologiques dans notre série, chez 8 patients, un facteur étiologique général (38%) est associé à des facteurs locaux favorisants : cholécystite (2), cirrhose (5), abcès appendiculaire (1). Denninger et coll. retrouvent seulement 3% d'association de facteurs généraux et de facteurs locaux (Denninger et al., 2005). Par ailleurs, des études montrent comme dans notre cohorte que même si un facteur local est présent, un facteur général est très souvent associé (Kirstine et al., 2007). Dans notre série, nous n'avons identifié aucun cas d'hyperhomocystéinémie. Le risque de thrombose imputable à une augmentation du facteur VIII semble faible et il est nécessaire de tenir compte de la présence d'un syndrome inflammatoire ou infectieux concomitant susceptible d'augmenter son taux. Plusieurs dosages du facteur

VIII, à distance de l'épisode thrombotique, sont nécessaires pour retenir le diagnostic d'une vraie augmentation (Martinelli et al., 2009). Dans notre série, l'élévation du facteur VIII était fréquente mais associée dans la très grande majorité des cas à un autre facteur de thrombophilie, à l'exception de la patiente n°7 qui présente une augmentation isolée. Notre travail présente certaines limites, liées notamment au caractère rétrospectif et au faible nombre de patients. D'autre part, la recherche de la mutation de JAK2v617f n'a été réalisée que chez peu de patients, ne permettant pas d'évaluer la rentabilité de cet examen.

Conclusion

Malgré les limites méthodologiques, il semble que la réalisation d'un bilan étiologique de TVP doit comporter un bilan de thrombophilie étendu tel que celui proposé dans notre centre, même en présence d'un facteur local favorisant. La définition du risque de récurrence thrombotique chez les patients ayant présenté une TVP est en partie liée à la recherche de facteurs généraux et devrait permettre à l'avenir de mieux préciser les indications et la durée de l'anti coagulation.

References:

1. Bertrand C. (2006). Thrombose de la veine porte. *Gastroenterol Clin Biol*; 30:1170-1176.
2. Denninger MH, Chait Y, & Casadevall N. (2000). Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults : the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*; 31:587-91.
3. Diaz E, Nahon S, & Charachon A. (2001). Thrombose portale récente secondaire à un syndrome myéloprolifératif latent, à une mutation G20210A du gène de la prothrombine, et à un syndrome des anti-phospholipides, régressive sous anticoagulants. *Gastroenterol Clin Biol*; 25:549–51.
4. Gerhardt A, Scharf RE, & Beckmann MW (2000). Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*; 342:374-80.
5. Kirstine K, Lone BA, & Hendrik V. (2007). Portal vein thrombosis, risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol*; 7: 34.
6. Martinelli I, Primignani M, & Aghemo A. (2009). High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol*; 5: 916-22.
7. Primignani M, Martinelli Ida, & Bucciarelli P (2005). Risk Factors for Thrombophilia in Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Hepatology* 41, 603: 608.

8. Rees DC, Cox M, & Clegg JB (1995). World distribution of factor V Leiden. *Lancet*; 346:133-4.
9. Sarin SK, Sollano JD, & Chawla YK (2006). Consensus on extrahepatic portal vein obstruction. *Liver International*: 26: 512–519.
10. Tchenbou J, Bacq Y, Fimbel B, & Metman E. (2003). Thrombose de la veine porte associée au facteur V Leiden chez une femme ayant eu une exsanguino-transfusion en période néonatale. *Gastroenterol Clin Biol*; 27:645-647.
11. Van Ommen CH, Fijnvandraat K, & Vulsma T. (1999). Acquired protein S deficiency caused by estrogen treatment of tall stature. *J Pediatr*; 135:477-81.
12. Webb LJ, & Sherlock S. (1979). The etiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med*; 48:627-39.