

CHRONIC IDIOPATHIC PORTAL VEIN THROMBOSIS – A CASE STUDY

HRONIČNA IDIOPATSKA TROMBOZA PORTNE VENE – PRIKAZ SLUČAJA

Bojan Mitrović¹, Zoran Gluvić^{1,2}, Vladimir Samardžić¹, Milan Obradović³, Milena Lačković¹, Zorica Cvetković⁴, Aleksandar Pavlović⁵, Esma R. Isenović³

Summary

Portal vein thrombosis (PVT) is a rare disorder of splanchnic circulation, frequently caused by concomitant presence of local and/or systemic factors. When portal vein thrombosis complicates causative diseases, it will worsen their prognosis, and in such a case, the causative disease and PVT are treated concomitantly. Despite the fact that PVT frequently complicates liver cirrhosis, intraabdominal malignancies, and some hematological diseases, after all causes are excluded, one can define idiopathic portal vein thrombosis. In this study we have described the case of idiopathic chronic portal vein thrombosis.

Keywords: portal vein, thrombosis

Sažetak

Tromboza portne vene (TPV) je retko oboljenje splanhničke cirkulacije, koje najčešće nastaje sadejstvom više lokalnih i/ili sistemskih faktora. Ukoliko TPV komplikuje osnovnu bolest, ona pogoršava njenu prognozu, a konkomitantno se leče obe. Iako se najčešće javlja u sklopu ciroze jetre, malignih bolesti abdominalnih organa i nekih hemopatija, postoji i idiopatska TPV, koja se definiše ekskluzijom svih poznatih uzroka TPV. U ovom radu je prikazan slučaj hronične idiopatske TPV.

Cljučne reči: portna vena, tromboza

UVOD

Tromboza portne vene (TPV) je retko oboljenje splanhničke cirkulacije, koje najčešće nastaje kao rezultat sadejstva više precipitirajućih faktora, bilo lokalnih (abdominalnih), bilo sistemskih (protrombogenih). Najčešće uzročne bolesti su ciroza jetre, abdominalni maligniteti i mijeloproliferativne bolesti (policitemija rubra vera, esencijalna trombocitemija i mijelofibroza). U prošlosti definisane kao idiopatske, napredovanjem dijagnostičkih procedura, ipak je pokazano da su ove TPV veoma često povezane sa brojnim sistemskim stanjima ili oboljenjima sa naglašenim protrombogenim karakteristikama. Po svom trajanju, TPV može biti akutna (trajanja <60 dana) i hronična (trajanja >60 dana) (1). S obzirom da se podaci o trajanju bolesti često teško definišu, jedan od načina identifikacije akutne ili hronične TPV je detekcija parametara, koji govore u prilog hroničnoj TPV: portne kolaterale, splenomegalija i variksi jednjaka/želuca (2). Klinička prezentacija TPV je veoma raznolika, počevši od asimptomatske (kod oko 43% slučajeva) do one manifestovane simptomima i znacima TPV (abdominalni simptomi, manifestacije portne hipertenzije i njenih komplikacija), ali i osnovne bolesti ispoljene u različitim stadijumima (kod oko 57% slučajeva) (3, 4). Za dijagnozu TPV koristi se Doppler ultrazvuk (UZ) abdomena, kompjuterizovana tomografija (CT; *engl. Computed Tomography*) i magnetni angiogram

(MRIA; *engl. Magnetic Resonance Imaging Angiogram*) (5). Početna terapija izbora za lečenje akutne TPV je primena parenteralne antikoagulantne terapije u trajanju 2-3 nedelje, bilo primenom intravenskog ili niskomolekularnog supkutanog heparina, pri čemu je efikasnost u lečenju gotovo identična. Potom se nastavlja sa oralnom antikoagulantnom terapijom, s ciljem da međunarodni normalizovani odnos protrombinskih vremena (INR; *engl. International Normalized Ratio*) bude 2-3. Najbolji rezultati terapije se postižu što je moguće ranijim započinjanjem parenteralne terapije (unutar 30 dana od pojave simptoma), kada se kod oko trećine bolesnika TPV rekanališe (6). Preporuka je da terapija traje najmanje 3-6 meseci, pošto se rekanalizacija najčešće dešava nakon 4-6 meseci primenjene antikoagulantne terapije (7), a u slučajevima trombofilija sa ponavljanim TPV i porodičnog opterećenja, terapija se savetuje doživotno (3, 6). Trombolitička terapija, primenom uro- ili streptokinaze transhepatičnim ili transjugularnim pristupom, primenjuje se u slučajevima veoma svežih i teških TPV u visokospecijalizovanim centrima, sa parcijalnom ili potpunom trombolizom kod oko 3/4 tretiranih, ali i visokim procentom ispoljenih komplikacija primenjene terapije, prevashodno krvarenja (kod oko 60% tretiranih) (8). Hirurška trombektomija se sprovodi veoma retko i povezana je sa visokim hirurškim mortalitetom, kao i čestom ponovnom pojavom TPV (2). U tretmanu hronične TPV postoje podeljena mišljenja o primeni

antikoagulantne terapije, stoga osnovu lečenja čini medikamentni i endoskopski tretman komplikacija hronične portne hipertenzije (varikoziteti jednjaka i/ili želuca). Ukoliko se kliničar odluči za primenu antikoagulantne terapije u lečenju hronične TPV, prevashodno necirotične etiologije, onda je preporuka da bi prvo trebalo endoskopski tretirati potencijalno krvareće varikse, a potom započeti terapiju antikoagulantima (9). Takođe, postoje mišljenja da je primena neselektivnih betablokatora nepoželjna, jer dalja redukcija splahnhičkog protoka može doprineti progresiji TPV (10), dok se po mišljenju drugih autora, primena ovih lekova se savetuje prevashodno uz endoskopske procedure (11). Krvareći varikoziteti jednjaka i/ili želuca u sklopu hronične TPV se leče identično krvarećim varikozitetima kod cirotičnih bolesnika. Preporuka je da se ne primenjuju vazokonstriktori (vazopresina, terlipresina) kod akutno krvarećih varikoziteta TPV iz istog razloga navedenog kod neselektivnih betablokatora (10). Hirurško lečenje TPV je rezervisano u slučajevima neuspešnog konzervativnog i endoskopskog tretmana (dekompresivni hirurški i transjugularni šantovi, ezofagealna resekcija sa/bez splenektomije) (3), kao i kod transplantacije jetre kod najtežih bolesnika koji su bez odgovora na bilo koji pomenuti tretman (12). Prognoza bolesti je dobra u slučajevima adekvatnog tretmana akutne/hronične TPV, i značajno zavisi od osnovne

bolesti (3). Sa ranom dijagnozom TPV i ranom primenom antikoagulantne terapije, petogodišnje preživljavanje kod akutne TPV je čak do 85% (13). Mortalitet je najveći u prvoj godini od nastanka TPV kod obolelih sa cirozom jetre ili malignitetom (14). Mortalitet uzrokovano krvarenjem iz varikoziteta kod necirotičnih osoba sa TPV je mnogo manji nego kod obolelih od ciroze, s obzirom da je funkcija jetre najčešće očuvana, a varikoziteti manje naglašeni (15).

U okviru ovog rada prikazan je slučaj hronične idiopatske (necirotične i malignitetom neuzrokovane) TPV, inicijalno prezentovane kao sindrom hepatične encefalopatije (HE).

MATERIJAL I METODE

PACIJENT

Ispitanica stara 65 godina, hospitalizovana je u cilju nastavka evaluacije abdominalnih smetnji (oticanje trbuha, difuzni tupi bolovi), bicitopenije (anemija i trombocitopenija) i poremećaja bubrežne funkcije, koji su trajanja oko 2 meseca. Anamnestički se saznaje da je lečena od umerene trombocitopenije pre desetak godina,

Tabela 1. Laboratorijski parametri tokom hospitalizacije

Laboratorijske vrednost	Datum				Referentne vrednosti
	15.12.15. (1 dan)	21.12.15. (7 dan)	28.12.15. (14 dan)	04.01.16. (21 dan)	
Leukociti (10 ⁹ /l)	3,7	5,9	4,7	6,2	4,4-11,5
Eritrociti (10 ¹² /l)	2,66	3,21	2,61	2,63	4,50-6,30
Hgb (g/l)	88	101	87	88	140-175
Hct (%)	0,267	0,308	0,258	0,253	0,400-0,520
Trombociti(10 ⁹ /l)	48	23	18	26	150-400
AST (U/l)	681	119	23	58	<37
ALT (U/l)	559	208	40	71	<43
GGT (U/l)	332	197	120	109	<50
Proteini Uk.(g/l)	53,0	52,0	54,0	56,0	62,0-81,0
Albumini (g/l)	28,0	31,0	30,0	31,0	35,0-55,0
Ac.urik.(μmol/l)	699	547		354	208-428
CRP (mg/l)	84,6	76,5	49,6	44,8	<7
Bil. tot. (μmol/l)	34,2	38,5	29,4	58,9	4,96-23,36
Bil. dir. (μmol/l)	22,3	25,6	15,8	30	<4,96
LDH (U/l)	1250	697	659	665	220-460
K ⁺ (mmol/l)	5,0	3,4	3,2	3,8	4-5
Na ⁺ (mmol/l)	132	135	136	139	138-149
Cl ⁻ (mmol/l)	101	102	99	92	98-107
Urea (mmol/l)	32,5	29,2	16,8	17,4	4,0
Kreatinin(μmol/l)	631	547	363	385	44-133
D dimer (ng/ml)	7600	>10000	1164	974	<230
INR	2,14	1,35	1,36	1,42	2-3.5 (th opseg)
FK VIII (%)	219	54	164		50-150
Fibrinogen (g/l)	1,7	1,8	2,7	1,9	2-5

prvobitno kortikosteroidom nekoliko meseci, a zatim, zbog refraktarnosti, danazolom kraće od 1 mesec, nakon čega je samoinicijativno obustavila tretman i dalje kontrole. Nakon toga ispitanica je bila bez hemoragijskog sindroma. Hipertoničar je oko 10 godina, i preležala je cerebrovaskularni inzulit i reinzulit 12 i 6 meseci pre hospitalizacije, sa zadovoljavajućim oporavkom. Aktuelno, bez antitrombotične i antikoagulantne terapije. Rađala je, nije imala spontane pobačaje.

U fizikalnom nalazu pri prijemu svesna, konfuzna, dezorijentisana u prostoru i vremenu, bleđa, bez hemoragijskog sindroma, urednih vitalnih znakova, sa ascitesom i osrednjim pretibijalnim edemima.

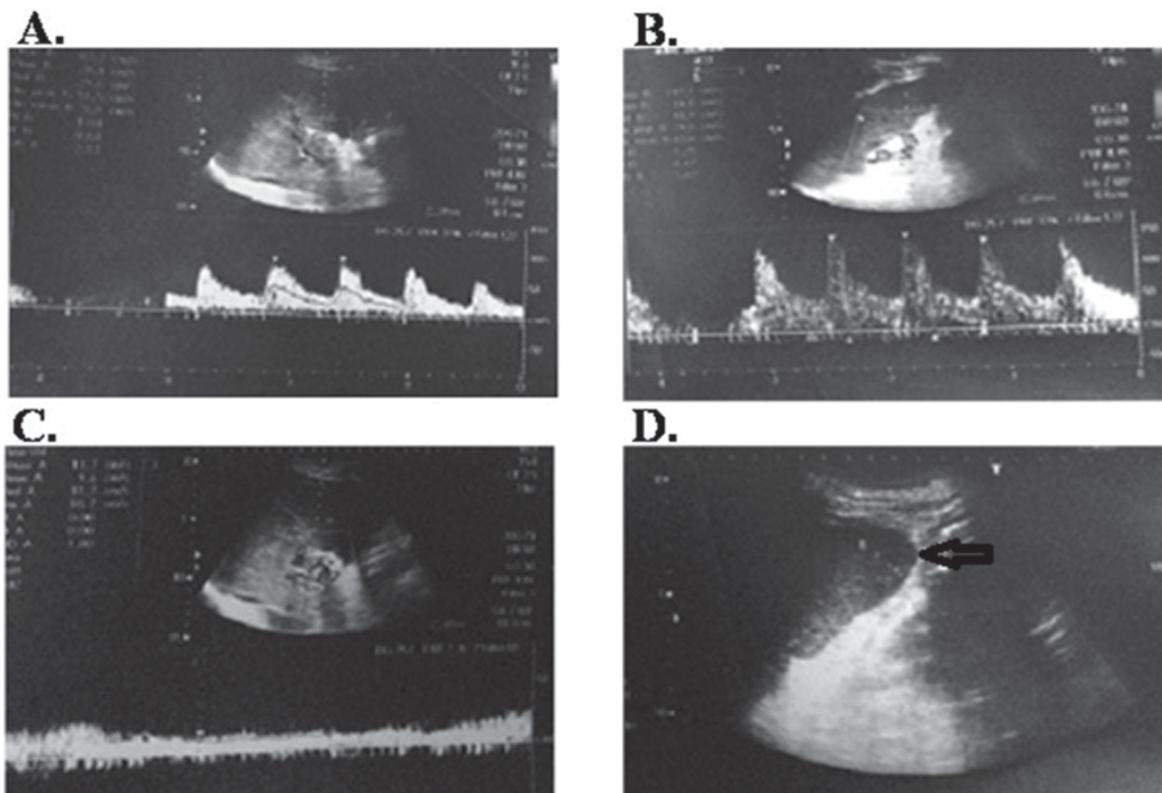
DIJAGNOSTIČKE METODE I APARATURA

Hematološke i biohemijske analize rađene su na automatskom analizatoru *Access-2 i DxC 800 "Beckman Coulter"*. UZ abdomena i Doppler parametri rađeni su aparatu *Toshiba Xario, Japan*, dok je CT abdomena odrađen na aparatu *Toshiba Aquilion CXL128 slice, Japan*. Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) je urađena pomoću ezofagogastroduodenoskopa *Olympus Evis Exera II, Japan*.

REZULTATI

Rezultati početne evaluacije u pravcu cirotične hepatične bolesti zbog prisutnog sindroma HE, i s obzirom na fizikalni i UZ nalaz ascitesa, kao i enzimske hepatične

nekroze u biohemijskim analizama prikazani su u Tabeli 1. Serijskim imidžing metodama, isključena je dijagnoza ciroze jetre, što je naknadno potvrđeno i autopsijski. Istovremeno, evaluirano je i prisustvo eventualne maligne bolesti (citodijagnostika ascitesa, biohumoralni tumorski markeri i imidžing metode), sistemskih bolesti sa protrombogenim karakteristikama (testiranja uzroka urođenih i stečenih trombofilija, biopsija kosne srži), kao i lokalnih inflamatornih bolesti (biohumoralni inflamatorni markeri i imidžing metode). Ponavljanim UZ i CT pregledima trbuha detektovan je tromb u portnoj veni, sa registrovanjem rubnog linearnog paratrombotičnog protoka, potom homogena slezina granične veličine sa trouglastom promenom u donjem polu, umanjen levi bubreg redukovano parenhima (Slika 1, Tabela 2), kao i ascites, koji je evakuisan u manjim količinama u više navrata, a po karakteristikama mikrobiološki sterilan transudat, citološki bez inflamatornih i malignih ćelija. Takođe, detektovani su znaci portne hipertenzije - mezenterijalne i splenorenalne kolaterale UZ i CT pregledima trbuha, tj. EGDS-om varikoziteti distalnog dela jednjaka prvog stepena (Slika 2). Biohumoralni skrining za abdominalne tumore pokazao je lako povećan nivo CA 125 (254.10 IU/ml; ref.opseg <35.0 IU/ml), ali je dodatnom CT i transvaginalnom UZ dijagnostikom, kao i izostankom detekcije malignih ćelija u ascitesu sa velikom verovatnoćom isključena maligna bolest jajnika. Hematološkom dijagnostikom i biopsijom kosne srži isključeno je postojanje urođenih (mutacije gena za metilen tetrahidrofolatnu reduktazu- MTHFR, inhibitora plazminogenog aktivatora 1- PAI-1, faktora II i V, potom deficijencije proteina C, S i antitrombina) i stečenih trombofilija (mijeloprolife-



Slika 1. UZ abdomena i Doppler parametri komponenta splahnjičke cirkulacije

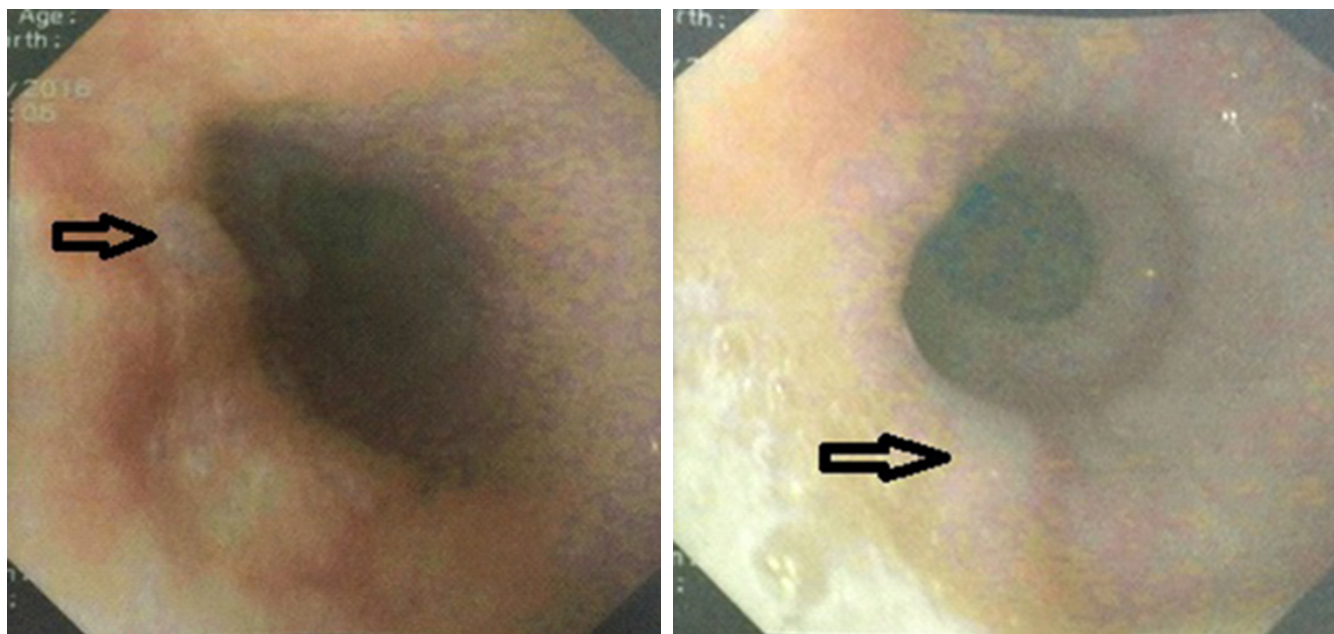
Prikaz Doppler krivulja nad *a. hepaticom* (A), *a. lienalis* (B), *v. portae* (C), kao i nalaz trouglaste promene u donjem polu slezine 13mm (strelica) (D).

Numeričke vrednosti Dopplerskih parametara date su Tabeli 2.

Tabela 2. Dopplerski parametri splahnhičke cirkulacije

Krvni sud	Promer (mm)	V _{max} (cm/sec) za vene	Ostalo
		PSV (cm/sec) za arterije	
V. portae	20	30	- rubni protok - hepatopetalni smer - odsustvo respiratorne fazičnosti
V. lienalis	6	32	- hepatopetalni smer - odsustvo respiratorne fazičnosti
A. hepatica	5	83	RI= 0,64
A. lienalis	8	147	RI= 0,67

V_{max} - maksimalna brzina, PSV- vršna sistolna brzina, RI- otpor



Slika 2. EGDS znaci portne hipertenzije - nekrvareći varikoziteti distalnog dela jednjaka I stepena (strelica)

rativne bolesti, antifosfolipidni sindrom, indirektno paroksizmalna noćna hemoglobinurija, trudnoća/puerperijum i upotreba oralnih kontraceptiva) (3, 6). Određivanje nivoa homocisteina, metode za bržu dijagnostiku mijeloproliferativnih bolesti (identifikacija *Janus 2* kinazne genske mutacije) (16), drugih retkih stečenih trombofilija (mutacija na genu za inhibitor trombin aktivirajuće fibrinolize, TAFI; engl. *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*)(17), kao i paroksizmalne noćne hemogloburije (protočna citometrija za CD55 i CD59 na leukocitima i eritrocitima)(18) nisu bile dostupne, ali su one indirektno isključene biopsijom kosne srži i izostankom hemolize.

I pored tretmana niskomolekularnim heparinom, potpornom terapijom, kao i konzervativnom tretmanu HE i komplikacija hronične portne hipertenzije (neselektivni betablokatori i repetitivne evakuacije ascitesa), smrtni ishod je nastupio 35. dan hospitalizacije. Autopsijski nalaz je potvrdio TPV sa komplikacijama portne hipertenzije uz prisutnu nekrozu jetre, ali isključujući cirozu jetre i malignu bolest.

DISKUSIJA

U ovom radu je prikazan slučaj TPV sa indikatorima hroniciteta: portalni rubni protok hepatopetalnog smera sa mezenterijalnim i splenorenalnim kolateralama, čime se objašnjava i klinički sindrom HE. Tačnije, splahnhička krv je najvećim delom zaobilazila jetru, a krv koja je, prošla zbog postojanja tranzitorne nekroze hepatocita (verovatno ishemijske ili toksične etiologije), nije bila adekvatno metabolički detoksikovana. Stoga su metaboliti proteina, prevashodno amonijak u višku, doprineli patogenezi HE, delujući toksično na endotel moždanih krvnih sudova i astrocita, potom modifikovali transport kroz hemato-encefalnu barijeru i uticali kako na promene u energetskom metabolizmu ćelija, tako i na redukovanu sintezu ekscitatornog glutamata i ekspresiju njegovih receptora, uslovljavajući prevagu inhibitorne GABA-ergičke neurotransmisije (19).

Idiopatska TPV čini oko 13% svih uzroka TPV (11). Dijagnozu idiopatske TPV moguće je postaviti eliminacijom svih trenutno poznatih uzroka TPV. Nakon što se detektuje imidžing metodom (najčešće Doppler UZ abodmena), neophodno je definisati tok TPV (akutna ili

hronična), kao i da li TPV samostalno prolazna (engl. *self-limiting*), odnosno da li se u sklopu tretmana osnovne bolesti sanira i TPV (npr. inflamatorne bolesti u abdomenu). Spontana rekanalizacija je do sada zabeležena samo u slučajevima akutnog pankreatitisa ili intraabdominalne infekcije (2). Najčešći uzroci TPV su ciroza jetre (posebno udružena sa hepatocelularnim karcinomom), kao i maligne (neoplazije abdominalnih organa, male karlice, peritoneuma) i lokalne inflamatorne bolesti (pankreatitis, holecistitis, apendicitis, divertikulitis, inflamatorne bolesti creva, omfalitis u novorođenčadi). Od velikog značaja su podaci o abdominalnim operacijama, trudnoći, porođaju, upotrebi oralnih kontraceptiva, kao i urođenim trombofilijama (3, 6). Istovremeno, treba tragati za urođenim ili stečenim protrombogenim sistemskim faktorima. Važno je dijagnostiku sprovoditi u oba pravca- evaluacijom i lokalnih i sistemskih faktora, jer često učestvuju udruženo u nastanku TPV, pa se sledstveno tome zajedno i leče. Pored lečenja akutne odnosno hronične TPV, ukoliko je to moguće, leči se i osnovna bolest.

Konačno, kod svih obolelih kod kojih se detektuje TPV, neophodno je uraditi EGDS, radi detekcije varikoziteta

jednjaka i/ili želuca (5), pošto se krvarenje iz varikoziteta jednjaka javlja kod oko 30% bolesnika koji nemaju dijagnozu TPV u sklopu ciroze jetre (10). Danas je prognoza TPV primenom savremene terapije dobra, ukoliko nije uzrokovana cirozom ili malignitetom, kada te bolesti određuju prognozu (5, 6).

ZAKLJUČAK

TPV, bez obzira da li je po toku akutna ili hronična, zahteva značajan dijagnostičko-terapijski angažman. Iako su mogući i slučajevi *self-limiting* TPV, ona značajno, najčešće nepovoljno, određuje tok i prognozu osnovne bolesti. Idiopatske forme bolesti treba svakako re-evaluirati.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je jednim delom podržan projektom broj 173033 (E.R.I.) finansiranim od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja.

Literatura

- Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Lewowska E et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 2098–100.
- Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881–94.
- Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67: 46–53.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736–41.
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 366–74.
- Manzano-Robleda MC, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol* 2015; 14: 20–7.
- Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M et al. Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006; 26: 512–9.
- Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 651–61.
- Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49: 720–4.
- Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1–9.
- Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 34.
- Superina R, Shneider B, Emre S, Sarin S, de Ville de Goyet J et al. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 908–13.
- Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996; 172: 449–52.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490–7.
- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P et al. Long term follow up study of adult patients with noncirrhotic obstruction of the portal system comparison with cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992; 15: 299–303.
- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevretet S et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111: 4922–9.
- Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Bucciarelli P, Fabris F, Battaglioli T et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009; 50: 916–22.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers* 2015; 635670.
- Ciećko-Michalska I, Szczepanek M, Slowik A, Mach T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 642108.