

Marczak Aleksandra, Hordejuk Michalina, Gołacki Jakub, Sapuła Klaudia, Iwaszko-Sochal Klaudyna. Portal vein thrombosis and non-compliance in a high risk patient – a case study. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):276-281. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.06.027>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.06.027>
<https://zenodo.org/record/6727557>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 03.06.2022. Revised: 10.06.2022. Accepted: 24.06.2022.

Portal vein thrombosis and non-compliance in a high risk patient – a case study

Aleksandra Marczak, Michalina Hordejuk, Jakub Gołacki, Klaudia Sapuła, Klaudyna Iwaszko-Sochal

Aleksandra Marczak

aleksandramarczak26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3025-5907>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

Michalina Hordejuk

michalina.hordejuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2473-1062>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

Jakub Gołacki

jakub.golacki@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8502-3030>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

Klaudia Sapuła

klaudiaa.em@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2436-0150>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

Klaudyna Iwaszko-Sochal

klaudyna.iwaszko92@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9228-6138>
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

ABSTRACT

Portal vein thrombosis is a pathological process that refers to the obstruction of blood flow secondary to thrombus formation. It may be caused by a variety of conditions including cancer, cirrhosis, myeloproliferative neoplasms (eg. polycythemia vera) or surgery in the area of the portal vein (eg. splenectomy). Recent studies suggest that patients with a positive history of SARS-CoV-2 infection have a higher risk of thromboembolic incidents. According to current procedures patients with increased thromboembolic risk should receive anticoagulants. Non-compliance to medical recommendations may develop a disease, directly threatening the patient's health and life. We present a case report of a 69 year old woman with a history of

polycythemia vera, recent splenectomy, and SARS-CoV-2 infection who developed massive portal vein thrombosis two days after discontinuation of enoxaparin.

Keywords: portal vein thrombosis; polycythemia vera; splenectomy; SARS-CoV-2; non-compliance

WPROWADZENIE

Zakrzepica żyły wrotnej (PVT - portal vein thrombosis) to patologiczny proces, podczas którego dochodzi do powstania zakrzepu utrudniającego przepływ krwi w naczyniu. Zakrzep może rozciągać się w kierunku wątroby, obejmując żyły wewnątrzwątrobowe lub dystalnie, zajmując żyłę śledzionową lub kręzkową górną [1]. Mechanizm powstawania zakrzepu można wyjaśnić triadą Virchowa, na którą składają się: uszkodzenie śródbłonka naczynia (np. po zabiegu chirurgicznym), zastój krwi w naczyniu (np. spowodowany uciskiem nowotworu) oraz nadkrzepliwość krwi (np. trombofilia) [2].

W badaniu przeprowadzonym przez Mats Ogren et al. (2006) wśród wszystkich pacjentów z potwierdzonym występowaniem PVT u 44% stwierdzono współwystępowanie wtórnego nowotworu wątroby i dróg żółciowych, u 28% marskość wątroby, 23% chorowało na pierwotny nowotwór wątroby, u 10% stwierdzono zakażenie lub stan zapalny toczący się w jamie brzusznej, a u 3% nowotwory mieloproliferacyjne (w tym czerwienicę prawdziwą - PV - polycythemia vera) [3]. PV to choroba charakteryzująca się znacznym zwiększeniem liczby erytrocytów, nadmierną lepkością krwi, a co za tym idzie - zwiększonym ryzykiem zakrzepicy [4].

Do czynników ryzyka PVT należy również zaliczyć zabieg chirurgiczny w pobliżu żyły wrotnej. W pracy M van't Riet et al. (2000) spośród 563 pacjentów poddanych splenektomii u 9 osób (2%) wystąpiła objawowa zakrzepica żyły wrotnej [5]. Natomiast autorzy pracy Fujita et al. (2003) opisali 688 pacjentów z PVT, wśród których 11 przypadków wystąpiło po splenektomii. Stwierdzili, że mediana odstępu między splenektomią a objawową zakrzepicą żyły wrotnej wynosiła 40 dni [6].

Ostatnie badania sugerują, że pacjenci z dodatnim wywiadem zakażenia SARS-CoV-2 narażeni są na incydenty zatorowo-zakrzepowe. Odnotowano przypadki pacjentów, u których doszło do PVT związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 [7, 8].

Niniejsza praca przedstawia opis przypadku 69-letniej chorej z wieloletnim wywiadem w kierunku czerwienicy prawdziwej, po niedawnej splenektomii i zakażeniu SARS-CoV-2, u której dwa dni po odstawieniu enoksaparyny doszło do masywnej zakrzepicy żył spływu wrotnego.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 69 zgłosiła się na Izbę Przyjęć z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej trwających od kilku dni, nudności oraz biegunki występującej na zmianę z zaparciami. W badaniu fizykalnym brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych i objawów otrzewnowych. Niewielka tkliwość w okolicy pępka. Ostatni stolec oddała dzień wcześniej. Brak zmian w pozostałym badaniu fizykalnym. Pacjentka obciążona licznymi chorobami przewlekłymi: czerwienicą prawdziwą, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca. Miesiąc przed przyjęciem przeżyła embolizację tętnicy śledzionowej, po czym splenektomię z powodu zawału śledziony. Następnie była hospitalizowana z powodu zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Odstęp czasu między stwierdzeniem zakażenia a bólem brzucha wynosił 23 dni. Wywiad w kierunku szczepienia przeciwko COVID-19 ujemny. Przyjmuje hydroksymocznik 1x 500 mg doustnie oraz heparynę drobnocząsteczkową. Pacjentka przyznała, że odstawiła enoksaparynę dwa dni wcześniej.

Ze względu na obraz kliniczny pacjentki wykonano USG jamy brzusznej, przeglądowe RTG jamy brzusznej w pozycji stojącej, konsultację chirurgiczną oraz pobrano krew na badania laboratoryjne. USG jamy brzusznej wykazało powiększenie wątroby, masywną zakrzepicę żył wątrobowych, żyły wrotnej i żyły śledzionowej oraz obecność dużego zakrzepu zamykającego całe światło żyły głównej dolnej. W przeglądowym badaniu RTG jamy brzusznej nie stwierdzono obecności wolnego gazu pod kopułami przepony. Uwidoczniono pojedyncze drobne poziomy płynów w pętlach jelit. Konsultacja chirurgiczna nie wykazała wskazań do pilnej interwencji zabiegowej. Z istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost CRP (39,8 mg/l) oraz D-dimerów (2202 ng/ml), wydłużenie czasu protrombinowego (15,2 s) oraz zwiększenie wartości wskaźnika INR (1,31). APTT w granicach normy (32,5 s). W morfologii znaczny wzrost neutrocytów (24000/ μ L) i płytek krwi (532000/ μ L).

W dalszym postępowaniu diagnostycznym wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz konsultację hematologiczną. Tomografia komputerowa wykazała poszerzenie światła żyły wrotnej do 24 mm oraz jej całkowitą zakrzepicę. Dodatkowo uwidoczniono masywną zakrzepicę żył układu wrotnego, zakrzepicę żyły kręzkowej górnej w okolicy ujścia żyły wrotnej oraz zakrzepicę kikuta żyły śledzionowej. Żyła główna dolna oraz żyły wątrobowe uległy zakontrastowaniu. Stwierdzono powiększenie wątroby w zakresie lewego płata. Podczas konsultacji hematologicznej zalecono zwiększenie dawki hydroksymocznika do 2 x 500 mg.

Pacjentka została przyjęta na oddział internistyczny w stanie średnim celem dalszego leczenia. Włączono hydroksymocznik 2 x 500 mg, leki przeciwbólowe i rozkurczowe oraz płynoterapię. Po konsultacji z chirurgiem naczyniowym włączono dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej w dawce 500-1000 jednostek na godzinę w pompie infuzyjnej pod kontrolą APTT (pomiarów APTT dokonywano co 6 godzin, docelowa wartość APTT w granicach 80 sekund) oraz omeprazol 2 razy dziennie w dawce 40 mg i.v. Podczas całej terapii nie udało się uzyskać docelowej wartości APTT. Po zakończeniu dożylnego wlewu heparyny niefrakcjonowanej włączono do leczenia heparynę drobnocząsteczkową. W szóstej dobie hospitalizacji pacjentka bez znaczącej poprawy w zakresie zgłaszanych wcześniej dolegliwości. Oddała luźny stolec (wykonane badanie w kierunku obecności *Clostridioides difficile* w stolcu było ujemne). Dodatkowo zgłaszała nudności bez wymiotów. Odbyla się konsultacja angiochirurgiczna, podczas której zalecono wykonanie rezonansu magnetycznego spływu wrotnego oraz włączenie metoklopramidu. W badaniach laboratoryjnych parametry wątrobowe oraz PLT w granicach normy, D-dimery 2098 ng/ml, CRP: 15,9 mg/l. W dziewiątej dobie hospitalizacji wykonano kontrolny rezonans magnetyczny spływu wrotnego w którym uwidoczniono w obrębie żyły wrotnej skrzeplinę w fazie zaawansowanej rekanalizacji z niewielkim przepływem krwi, niewielką rekanalizację w obrębie żyły wrotnej, a także drożną tętnicę kręzkową górną. W trzynastej dobie hospitalizacji odbyła się konsultacja angiochirurgiczna podczas której zaproponowano możliwość przejścia na doustne leki przeciwkrzepliwe. Zdecydowano o kontynuacji terapii heparyną drobnocząsteczkową w dotychczasowym schemacie do dnia wypisu. W kolejnych dniach hospitalizacji pacjentka zgłaszała ustąpienie dolegliwości bólowych, poprawę samopoczucia oraz wyraziła chęć wyjścia do domu. W 21. dobie hospitalizacji została wypisana do domu w stanie ogólnym adekwatnym do chorób współistniejących z zaleceniami regularnego przyjmowania leków, kontroli w poradni chirurgii naczyniowej i poradni hematologicznej oraz przestrzegania diety lekkostrawnej.

LECZENIE

Zasadniczą formą terapii w zakrzepicy żyły wrotnej są leki przeciwzakrzepowe. W pracy Sogaard et al. (2007) udowodniono, że pacjenci poddani takiej terapii uzyskiwali częściową, bądź nawet całkowitą rekanalizację żyły wrotnej, natomiast spontaniczna

fibrynoliza skrzepliny jest według nich zjawiskiem rzadkim. Celem leczenia przeciwkrzepliwego jest zapobieganie dalszej zakrzepicy, rekanalizacja istniejącego już zakrzepu oraz zminimalizowanie ryzyka powikłań (np. nadciśnienia wrotnego) [9].

Szukając informacji dotyczących leczenia czerwienicy prawdziwej znaleźć można liczne publikacje dotyczące hydroksymocznika. Jest on zalecany w przypadku osób z wysokim ryzykiem incydentów zatorowo-zakrzepowych. Skutecznie kontroluje objawy choroby podstawowej oraz udowodniono, że zapobiega powikłaniom zakrzepowo-zatorowym [10, 11]. W przeprowadzonej przez Valerio de Stefano et al. (2018) analizie stwierdzono, że stosowanie hydroksymocznika wykazuje znaczące korzyści u pacjentów z PV i wysokim ryzykiem incydentów zatorowo-zakrzepowych oraz u osób z zakrzepicą w wywiadzie. Badacze nie wykazali jednak pozytywnego działania tego leku w zapobieganiu zakrzepicy żył trzewnych [12].

W opisanym przez nas przypadku zakrzepicę żył splotu wrotnego leczono przez dwa dni wlewem heparyny niefrakcjonowanej, a następnie heparyną drobnocząsteczkową w dawkach terapeutycznych. Stosowano również zaleconą przez hematologa zwiększoną dawkę hydroksymocznika (2 x 500 mg dziennie). Wdrożone leczenie doprowadziło do częściowej rekanalizacji objętych chorobą naczyń. W trakcie hospitalizacji przeprowadzono rozmowy z chorą, w których tłumaczono istotę choroby i informowano ją o konsekwencjach odstawienia leków przeciwkrzepliwych. Pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem przyjmowania apiksabanu przez 3 miesiące, kontynuowania leczenia zwiększoną dawką hydroksymocznika oraz kontroli w poradni chirurgii naczyniowej i poradni hematologicznej.

DYSKUSJA

Ostatnie badania wskazują, że zakrzepica żyły wrotnej często jest wynikiem współistnienia co najmniej dwóch czynników prozakrzepowych. Sogaard et al. (2007) przedstawili pracę, w której opisali 67 pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej. Autorzy zaobserwowali, że większość chorych miało zarazem miejscowe jak i ogólnoustrojowe czynniki ryzyka zakrzepicy [9]. U opisanego przez nas chorego możemy znaleźć przynajmniej trzy niezależne przyczyny, które doprowadziły do powstania rozległej zakrzepicy żył układu wrotnego. Należą do nich: wieloletnia czerwienica prawdziwa, splenektomia (która miała miejsce 4 tygodnie wcześniej) oraz niedawne zakażenie SARS-CoV-2 (wynik pozytywny stwierdzono 23 dni wcześniej). Jako dodatkowy, być może najbardziej kluczowy czynnik, należy wymienić odstawienie przez pacjentkę enoksaparyny. Lek został przepisany zgodnie z zaleceniami po pobycie w szpitalu z powodu COVID-19 w celu prewencji incydentów zatorowo-zakrzepowych. Pacjentka ostatnią dawkę przyjęła dwa dni przed zgłoszeniem się na izbę przyjęć. Wymienione wyżej czynniki doprowadziły u chorego do choroby bezpośrednio zagrażającej jej życiu.

W piśmiennictwie opisano wiele przypadków pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej spowodowanej czerwienicą prawdziwą, splenektomią czy po przebytych zakażeniach SARS-CoV-2, lecz nie znaleziono opisu przypadku, w którym wszystkie te czynniki ryzyka wystąpiłyby jednocześnie.

Gameiro AF et al. (2020) opisali przypadek pacjenta z zakrzepicą żyły wrotnej i żyły kręzkowej górnej spowodowaną wtórnie wykrytą czerwienicą prawdziwą. Objawy PV były maskowane przez obecnie utrzymującą się niedokrwistość. Dopiero dokładny przegląd historii medycznej pacjenta, w której stwierdzono krótki okres laboratoryjnej erytrocytozy, naprowadził lekarzy na właściwą diagnozę. Wykonano dodatkowe badania i stwierdzono, że czynnikiem, który spowodował PVT, była czerwienica prawdziwa. W terapii również zastosowano leczenie przeciwzakrzepowe oraz hydroksymocznik. Dodatkowo pacjent otrzymywał małą dawkę aspiryny. Zastosowane leczenie doprowadziło do częściowej

rekanalizacji zajętych naczyń. Autorzy stwierdzili, że w przypadku wystąpienia PVT zawsze należy brać pod uwagę współwystępowanie chorób mieloproliferacyjnych [13].

W literaturze przedmiotu można znaleźć opisy przypadków pacjentów, u których zakażenie wirusem SARS-CoV-2 doprowadziło do rozwoju zakrzepicy żyły wrotnej. W pracy A. Franco-Moreno et al. (2020) opisano przypadek takiego pacjenta. Oprócz leczenia infekcji, zastosowano terapię przeciwzakrzepową enoksaparyną. Po 10 dniach hospitalizacji wypisano pacjenta z zaleceniem przyjmowania enoksaparyny podskórnie. Po konsultacji z lekarzem w warunkach ambulatoryjnych zdecydowano o zmianie formy terapii na doustną. Zalecono sześciomiesięczną terapię acenokumarolem [7]. Z kolei Rehman et al. (2021) opisali przypadek 33-letniej pacjentki skarżącej się na ostry ból brzucha. Podczas procesu diagnostycznego wykryto u niej zakrzepicę żyły wrotnej, zawał śledziony oraz zakażenie SARS-CoV-2. Wykluczono inne możliwe czynniki ryzyka wystąpienia PVT i stwierdzono, że zakażenie wirusem było czynnikiem doprowadzającym do choroby podstawowej. Pacjentka była leczona enoksaparyną, a następnie została wypisana do domu z zaleceniem stosowania warfaryny przez sześć miesięcy pod kontrolą INR. Autorzy powyższej pracy zwracają uwagę na trudności, jakie niesie za sobą brak badań naukowych dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego po wypisie ze szpitala pacjentów po zakażeniu COVID-19 [8].

To studium przypadku wykazało, jak poważne mogą być skutki bagatelizowania zaleceń lekarskich. Uważamy, że w niektórych przypadkach pacjentów, większa ilość czasu poświęcona na rozmowę i edukację chorego, może mieć decydujące znaczenie dla skuteczności leczenia farmakologicznego.

Bibliografia:

- [1] Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 28;12(8):1165-74. doi: 10.3748/wjg.v12.i8.1165. PMID: 16534866; PMCID: PMC4124424.
- [2] Haris M, Thachil J. Portal vein thrombosis - a primer for the general physician. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):212-219. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-212. Erratum in: *Clin Med (Lond)*. 2017 Jul;17 (4):347. Harris M [corrected to Haris M]. PMID: 28572222; PMCID: PMC6297567.
- [3] Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006 Apr 7;12(13):2115-9. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115. PMID: 16610067; PMCID: PMC4087695.
- [4] Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2139-44. PMID: 15152961.
- [5] van't Riet M, Burger JW, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipperus MR, Bonjer HJ. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg*. 2000 Sep;87(9):1229-33. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01514.x. PMID: 10971433.
- [6] Fujita F, Lyass S, Otsuka K, Giordano L, Rosenbaum DL, Khalili TM, Phillips EH. Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg*. 2003 Nov;69(11):951-6. PMID: 14627254.
- [7] Franco-Moreno A, Piniella-Ruiz E, Montoya-Adarraga J, Ballano-Franco C, Alvarez-Miguel F, Peinado-Martinez C, Landete-Hernandez E, Saez-Vaquero T, Ulla-Anes M, Torres-Macho J. Portal vein thrombosis in a patient with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:150-152. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.019. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32788107; PMCID: PMC7293484.
- [8] Rehman A, Thoppil AJ, Wallach SL. Portal Vein Thrombosis and Splenic Infarction in a COVID-19 Patient. *Cureus*. 2021 Aug 2;13(8):e16843. doi: 10.7759/cureus.16843. PMID: 34513429; PMCID: PMC8410986.

- [9] Sogaard, K.K., Astrup, L.B., Vilstrup, H. *et al.* Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 7, 34 (2007). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>
- [10] Dingli D, Tefferi A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2006 Jun;1(2):69-74. doi: 10.1007/s11899-006-0025-4. PMID: 20425334.
- [11] Tefferi A, Elliott MA, Solberg LA Jr, Silverstein MN. New drugs in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.* 1997 Mar;11(1):1-7. doi: 10.1016/s0268-960x(97)90001-1. PMID: 9218101.
- [12] De Stefano V, Rossi E, Carobbio A, Ghirardi A, Betti S, Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T. Hydroxyurea prevents arterial and late venous thrombotic recurrences in patients with myeloproliferative neoplasms but fails in the splanchnic venous district. Pooled analysis of 1500 cases. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 12;8(11):112. doi: 10.1038/s41408-018-0151-y. PMID: 30420642; PMCID: PMC6232117.
- [13] Gameiro AF, Robalo Nunes A, Guerra P, Mateus E, Fernandes F. Portal Vein Thrombosis Secondary to Occult Polycythemia Vera. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020 Nov 2;7(12):002003. doi: 10.12890/2020_002003. PMID: 33457359; PMCID: PMC7806286