

Есенцијална тромбоцитемија као узрок тромбозе портне вене – приказ болесника

Ђорђе Ђулафић¹, Предраг Миљчић², Виолета Ђулафић-Војиновић³,
Мирко Керкез¹, Дејан Стефановић¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Завод за заштиту здравља запослених „Железница Србије“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоза спланхничних крвних судова је једна од најтежих компликација и најчешћи узрок смрти болесника с мијелопролиферативним болестима.

Приказ болесника Болесник стар 48 година примљен је на болничко лечење због рецидивантних крварења из горњих делова дигестивног тракта. На Доплер ултрасонограму портног система уочена је тромбозирана портна вена са веома малим ивичним протоком од 10 центиметара у секунди. Пероралном фибропанендоскопијом у једњаку су уочени варикси трећег и четвртог степена и варикси у форниксу желуца. Крвна слика открила је тромбоцитозу (број тромбоцита $900 \times 10^9/l$), а хематолошким испитивањем постављена је дијагноза есенцијалне тромбоцитемије. Међутим, две године након постављања дијагнозе и лечења болесник је поново хоспитализован због профузног крварења из варикозитета једњака. Током крварења обустављена је антикоагулантна терапија. После осам дана развиле су се тромбоза мезентеријума и гангрена танког црева. Урађена је хируршка интервенција и ресековано два и по метра танког црева. Упркос интензивном лечењу после операције, болесник је умро.

Закључак Крварење из варикозитета једњака, односно желуца често је прва манифестација дотад неоткривеног мијелопролиферативног обољења. Важно питање да ли антикоагулантно лечење код ових болесника треба наставити у акутном крварењу – остаје и даље нерешено.

Кључне речи: тромбоза портне вене; есенцијална тромбоцитемија; лечење

УВОД

Тромбоза портне вене (ТПВ) је класичан облик пресинусоидне (инфрахепатичне) портне хипертензије. У западним земљама овај ентитет је водећи узрок екстрахепатичне портне хипертензије код болесника који немају цирозе јетре. Етиологија ТПВ је мултифакторска и, као код других тромботичких поремећаја, настанак тромба зависи од интеракције многих фактора [1, 2]. На цирозу јетре, као најчешћи узрок, односи се 24-32% свих ТПВ. Неоплазме (најчешће карцином панкреаса и хепатоцелуларни карцином) су друге по учесталости и дијагностикују се код 21-24% болесника са ТПВ. Инфекције се јављају код 10-25% болесника са ТПВ [3]. Септичне ТПВ (пијелоплебитис) обично су последица апендицитиса, холециститиса или дивертикулитиса [3, 4]. У многим студијама је показано да 20-40% особа с „идиопатском“ ТПВ имају наследна тромбофилна стања, укључујући урођени недостатак антитромбина, протеина С, протеина S, фактор V Лајден (*Leiden*) или мутацију 20210А на гену за протромбин [5, 6].

Хроничне мијелопролиферативне болести (МПБ) су такође релативно чест узрок ТПВ. Постојање полицитемије рубре вере, есенцијалне тромбоцитемије (ЕТ) или идиопатске мијелофиброзе може се доказати код 12-20% болесника с овом локализацијом тромбозе. Тромбоза спланхничних крвних судова је уједно и једна од најтежих компликација и најчешћих узрока смрти болесника са МПБ. Ова компликација се чешће јавља у полицитемији вери у односу на есенцијал-

ну тромбоцитемију и примарну мијелофиброзу [5, 7]. Истовремено, код значајног броја болесника са МПБ, посебно оних с изразитом тромбоцитозом, повећан је ризик од крварења, највероватније због поремећене функције тромбоцита или повећане протеолизе Фон Вилебрандовог (*von Willebrand – vWF*) фактора [8]. Де Стефано (*De Stefano*) и сарадници [9] су код 22% болесника са ТВП или тромбозом хепатичних вена установили упоредно постојање МПБ и урођене склоности тромбозирању, што сведочи о значају интеракције наследних и стечених фактора у патогенези овог облика тромбозе.

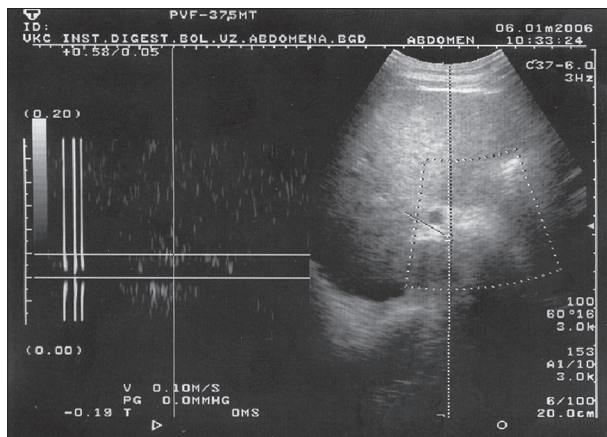
Јединственог става о факторима ризика за настанак ТВП код болесника са МПБ и чиниоцима који утичу на њену прогнозу још нема, као ни усаглашених препорука о оптималном начину њеног лечења. У овом раду приказан је болесник код којег је током антикоагулантне терапије због ТПВ у оквиру ЕТ дошло до обилног крварења из проширених вена једњака. Непосредно по обустављању антикоагулантне терапије развила се фатална тромбоза мезентеријалних крвних судова. Овај случај илуструје сложеност лечења ТПВ код болесника са МПБ, код којих постоји протромбогено стање у крви, али истовремено и повећан ризик од крварења.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 48 година је јануара 2005. године примљен на болничко лечење у Институту за бо-

лести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због рецидивантних крварења из горњих делова дигестивног тракта. Шест месеци пре пријема у болницу имао је четири крварења, која су се испољавала хематемезом и меленом. У периоду између крварења осећао се добро и није имао других тегоба. У истом периоду је, због понављаних крварења из дигестивног система, примао оралне препарате гвожђа (100 mg дневно). Физичким прегледом установљене су спленомегалија и нормална величина јетре. На Доплер ултрасонограму портног система уочена је тромбозирани портна вена са веома малим ивичним протоком од 10 cm/s (Слика 1). Хепатичка артерија је имала нормалан лумен и брз проток (76/29 cm/s); слезина је била увећана (180×70 mm), а слезинска вена је имала проток од 19 cm/s. Пероралном фибропанендоскопијом у једњаку су уочени варикси трећег и четвртог степена и варикси у форниксу желуца. СТ ангиографијом спланхничне регије у артеријској фази визуелизовани су варикси у дисталном једњаку и форниксу желуца (Слика 2). У венској фази портна вена се није испунила контрастом.

Параметри хепатограма су указивали на очувану екскреторну и синтетску функцију јетре, нормалне вредно-



Слика 1. Доплер ултрасонограм тромбозирани портне вене с протоком од 10 cm/s

Figure 1. Doppler ultrasonography shows the thrombosed portal vein with flow of 10 cm/s



Слика 2. СТ ангиограм спланхничне регије у артеријској фази са варикозитетима у форниксу желуца

Figure 2. CT angiography of splanchnic region in the arterial phase shows varicosity of gastric fornix

сти трансминаза и ензима холестаза. У крвној слици установљена је тромбоцитоза ($900 \times 10^9/l$) уз нормалан број леукоцита ($6,4 \times 10^9/l$) и нормалну вредност хемоглобина (136 g/l). Седиментација еритроцита је такође била нормална (8 mm/h), као и концентрација феритина у крви. Испитивања хемостазе указала су на нормалне вредности протромбинског времена (PT), активисаног парцијалног тромбопластинског времена (aPTT) и времена крварења. Активност антитромбина, протеина С и протеина S, као и степен резистенције на активирани протеин С, били су нормални. PCR анализа није указала на постојање мутације FII 20210A, а концентрација антикардиолипинских антитела класа IgG и IgM била је нормална. Додатним хематолошким испитивањем постављена је дијагноза есенцијалне тромбоцитемije према одговарајућим критеријумима [10].

Болесник је лечен хепарином мале молекуларне масе (далтепарин), који је примењиван поткожно, и варфарином. Ако је INR (енгл. *International Normalized Ratio*) током два узастопна дана био у терапијском опсегу (вредности 2-3), даља примена хепарина је обустављена. Ради лечења тромбоцитозе, примењен је лек хидроксиуреа у дози од 2 грама дневно, уз прилагођавање дозе броју тромбоцита. Током лечења болесник се осећао добро, а крварења није било. Два месеца по увођењу хидроксиуреа у терапију број тромбоцита је био $320 \times 10^9/l$, уз нормалан број леукоцита и концентрацију хемоглобина. Због доброг општег стања и великог ризика од тромбозе евентуалног шанта, није се прибегло хируршком лечењу портне хипертензије.

Две године након постављања дијагнозе и лечења болесник је поново хоспитализован због профузног крварења из варикозитета једњака. У то време INR је био 2,2, а aPTT 48 s (нормално 27-35 s), време крварења је било 160 s (нормално 60-180 s), број тромбоцита је био $353 \times 10^9/l$, а број леукоцита $9,2 \times 10^9/l$, док је концентрација хемоглобина била 98 g/l. Одмах је примењена ендоскопска хемостаза, обустављена је антикоагулантна терапија и примењена континуирана инфузија соматостатина. Ради корекције поремећаја хемостазе изазваног претходном применом варфарина и лечења анемије, дата је супституциона терапија свежег смрзнутог плазмом и концентрованим еритроцитима. Лечење хидроксиуреом је такође прекинуто јер болесник није могао да узима лекове *per os*. По примени ових мера крварење из горњих делова дигестивног система је потпуно престало, али су се осам дана по обустави оралне антикоагулантне терапије развиле тромбоза мезентеричне вене и гангрена танког црева. Урађена је хируршка интервенција и ресековано два и по метра танког црева. Упркос интензивном лечењу после операције, болесник је умро.

ДИСКУСИЈА

Механизам тромбофилног стања болесника са МПБ није потпуно јасан. Не постоји изражена корелација између повећаног броја тромбоцита и учесталости тромботичних компликација. Поремећена функ-

ција тромбоцита у оквиру МПБ могла би такође имати значај за настанак тромботичних, али и хеморагијских компликација [11]. Неки аутори су описивали поремећаје у фибринолитичком систему или у функцији природних инхибитора коагулације (антитромбин, протеин С и протеин S), који додатно доприносе склоности ка тромбозирању код болесника са МПБ [6, 12].

ТПВ се клинички испољава болом у трбуху, односно хематемезом. Болесници са ТПВ често се жале и на неспецифичне тегобе: мучнину, повраћање, дијареју, анорексију, губитак тежине и осећај надутости [3, 4, 13, 14]. Једини показатељ ТПВ код приказаног болесника била су рецидивантна крварења, која су се испољавала хематемезом и меленом. Оваква слика стања није неуобичајена, јер је забележено да се у 12-39% случајева ЕТ открива на основу симптома и знакова изазваних тромбозом као првом манифестацијом болести [15].

Раније тромбозе и старија животна доб су основни фактори ризика за настанак тромбоемболијских компликација код болесника са ЕТ [16]. У неколико досадашњих студија је саопштено да болесници с леукоцитозом или стеченом мутацијом *JAK-2 V617F* могу имати већи ризик за појаву тромбоза, али ово није коначно потврђено [17]. С обзиром на то да код приказаног болесника није испитано постојање мутације *JAK-2 V617F*, не може се искључити њен потенцијални допринос изразитој тромботичној тенденцији која се испољила током болести. Резултати једне проспективне студије су показали да се применом хидроксигурее, поред корекције броја тромбоцита, смањује и ризик од развоја тромботичних компликација [18]. Имајући у виду старосну доб и заступљеност тромбозе на презентацији болести, процењено је да код приказаног болесника постоји висок ризик од понављаних тромбоза, што је био основни разлог за увођење хидроксигурее у терапију.

Вала (*Valla*) и Кондат (*Condat*) [13] су 2000. године навели да је годишња инциденција крварења код болесника с тромбозом портне вене 17%. Гастроинтестинално крварење је код трећине болесника било последица рекурентних тромбоза због непрепознатог прокоагулантног синдрома. У анализи нециротичне и не-неопластичне ТПВ Кондат (*Condat*) и сарадници [19] 2001. године навели да је инциденција гастроинтестиналног крварења била 12,5% годишње. У овој студији једини независни предиктивни фактор крварења била је величина езофагусних варикса.

Последице тромбозе портне вене умногоме зависе од екстензивности тромба. Уколико су гране мезентеричне вене проходне, тромбоза се неће одразити на васкуларизацију црева. Међутим, уколико дође до ретромбозирања, односно ширења тромба у мезентеричне вене, развиће се исхемија црева. Интестинални инфаркт доводи до смрти 20-50% болесника. Перитонитис и мултиорганска инсуфицијенција најчешће доводе до леталног исхода чак и када се успешно обави ресек-

ција некротичног црева [20]. У нашем приказу управо су рецидивантна тромбоза и ширење тромба довеле до интестиналне инфаркције и смрти болесника.

У акутној тромбози спланхничних вена брзом применом антикоагулантне терапије може се очекивати потпуна или хемодинамски значајна реперфузија [21]. У студији Малаковског (*Malakowski*) и сарадника [22] из 2003. године код 28 болесника са ТПВ примењена је тромболитичка терапија. Аутори наводе да је раном применом тромболитика код 82% болесника успостављена хемодинамски значајна реституција портног венског протока. Највећи успех постигнут је код болесника код којих је тромболитичка терапија примењена током четири недеље од развоја ТПВ.

Примена антикоагулантне терапије код болесника са старом тромбозом вене порте носи велики ризик од рецидивантних крварења. Стога се примена антикоагулантне терапије препоручује само у лечењу болесника без варикса или с малим вариксима који никада нису крварили и који немају предиспозицију за крварење [18]. Међутим, код болесника са МПБ, упркос ризику од гастроинтестиналног крварења, индикована је примена антикоагулантне терапије. Рекурентне тромбозе вене порте, вене лијеналис, односно вене мезентерике, које су честе код болесника са МПБ, могу се успешно превенирати антикоагулантном терапијом. Вала и сарадници [23] истичу да примена антикоагулантне терапије код ових болесника спречава рецидив тромбозе и не доводи до животне угрожавајућих крварења. С обзиром на то да је потреба за антикоагулантном терапијом код оваквих болесника дуготрајна, примена оралних антагониста витамина К (варфарина) могла би имати предност у односу на примену хепарина мале молекуларне масе који се примењују поткожно једном или више пута на дан. Гангули (*Ganguli*) и сарадници [24] су у раду из 1988. године навели да код болесника са МПБ треба наставити с применом антикоагулантне терапије и код акутног крварења. Код приказаног болесника је обустава антикоагулантне терапије током акутног крварења довела до рецидивантне тромбозе, која је изазвала смрт болесника.

Шантне операције код тромбозе портне вене су ефикасне у декомпресији портног венског система, а не утичу значајно на функцију јетре. Међутим, код болесника са МПБ постоји велики ризик од тромбозе шанта. Антикоагулантна терапија је апсолутно индикована код болесника са МПБ који су лечени било којом шантном процедуром и треба да буде комбинована с агресивним третманом примарног хематолошког поремећаја [25, 26].

Крварење из варикозитета једњака, односно желуца често је прва манифестација дотада неоткривеног мијелопролиферативног обољења. Важно питање да ли антикоагулантну терапију код болесника са ТПВ и МПБ треба наставити у акутном крварењу – остаје и даље нерешено.

ЛИТЕРАТУРА

- Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in cancer patient. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:173-82.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-73.
- Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med.* 1992;92:173-82.
- Witte CL, Brewer ML, Wite MH, Pond GB. Protein manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. *Ann Surg.* 1985;202:191-202.
- Janssen H, Meinardi J, Vleggaar F, van Uum S, Haagsma E, van der Meer F, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: result of a case-control study. *Blood.* 2000;96:2364-8.
- Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterol.* 1999;116(1):144-8.
- Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, Galieni P, Dispensa E. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia patients with thrombosis. *Am J Hematol.* 1996;52:14-20.
- Michiels JJ, Budde U, van der Planken M, van Vilet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14:401-6.
- De Stefano V, Teofili L, Leone G. Acquired and inherited risk factors for splanchnic venous thrombosis. *Blood.* 2001;97:3314-5.
- Pearson TC. Primary thrombocythemia: diagnosis and management. *Br J Haematol.* 1991;78:145-8.
- Schafer AI. Essential thrombocythaemia. *Prog Hemost Thromb.* 1991;11:69-96.
- Posan E, Ujj G, Kiss A, Telek B, Rak K, Udvardy M. Reduced in vitro clot lysis and release of more active platelet PAI-1 in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Thromb Res.* 1998;90:51-6.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000;32:865-71.
- Valla DC, Condat B, Lebec D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:224-7.
- Bernades P, Beatz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci.* 1992;37:340-6.
- Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8:556-62.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2005;128:275-90.
- Cervantes F, Pasamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukem.* 2008;22:905-14.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterol.* 2001;120:490-7.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995;332:1132-6.
- Harward S, Green D, Bergan J, Rizzo J, Yao T. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1989;9:328-33.
- Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczepan J, Wroblewski T, Leowska E, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterol.* 2003;50:2098-100.
- Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterol.* 1998;94:1063-9.
- Ganguli C, Ramzan N, McKusick M, Andrews J, Phyllyk R, Kamath P. Budd-Chiari syndrome in patients with hematological disease: a therapeutic challenge. *Hepatol.* 1998;27:1157-61.
- Galloway JR, Henderson JM. Management of variceal bleeding in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. *Am J Surg.* 1990;160:122-7.
- Atsushi M, Tomaoki K, Keizo D, Koji U, Ryohei K, Shoho H. Living-related liver transplantation with renportal anastomosis for a patient with large spontaneous splenorenal collateral. *Transplant.* 2003;75:1596-8.

Essential Thrombocythaemia as a Causative Agent of Portal Vein Thrombosis – A Case Report

Djordje Ćulafić¹, Predrag Miljić², Violeta Ćulafić-Vojinović³, Mirko Kerkez¹, Dejan Stefanović¹

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Railway Health Care Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Thrombosis of splanchnic blood vessels is one of the most difficult complications and most frequent causes of death in patients with myeloproliferative disorders.

Case Outline We report a 48-year-old man with recurring haemorrhage from the upper digestive tract. Doppler ultrasonography of the portal system revealed a thrombosed portal vein, with marginal flow of 10 cm/s. Peroral fiber panendoscopy of the oesophagus showed III-IV degree varices together with varices in the stomach fundus. Blood count revealed thrombocytosis (Pt. 900 x 10⁹/l), and haematological analysis led to the diagnosis of essential thrombocythaemia. However, two years after the established diagnosis, the patient was hospitalized again for bleeding from esophageal varicosity. During

haemorrhage, anticoagulant therapy was discontinued. Eight days after anticoagulant discontinuation, mesenteric thrombosis and small intestinal gangrene developed. Surgical intervention was carried out, including resection of 2.5 m of the small intestine. In spite of intensive postoperative therapy, the lethal outcome ensued.

Conclusion The bleeding from oesophageal and/or gastric varicosity is often the presenting manifestation of up to that time undetected myeloproliferative disease. The following question still remains open: should anticoagulant therapy be continued in the phase of acute bleeding of these patients?

Keywords: portal vein thrombosis; essential thrombocythaemia; treatment

Đorđe ĆULAFIĆ

Gospodar Jovanova 44/6, 11000 Beograd, Srbija

Tel: +381 (0)11 2629 811; Email: dculafic@eunet.rs