

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ. PARTICULARITĂȚI LA PACIENȚII CU MIELOPROLIFERĂRI CRONICE

VIOLA MARIA POPOV¹, ANA MARIA VLĂDĂREANU²,
MARILENA MIULESCU¹, HORIA BUMBEA², MINODORA ONISĂI²,
ANCA NICOLESCU², ANCA MARIA ILEA³, CAMELIA DOBREA⁴

¹Spitalul Județean de Urgență Pitești, compartiment Hematologie

²Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica de Hematologie

³Laboratorul de Biologie Moleculară Codlea, Brașov

⁴Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Hematologie

Rezumat

Background. Hipertensiunea portală este frecvent o cauză a cirozei hepatice. Uneori aceasta apare în evoluția unor mieloproliferări cronice, care determină fibroză sau tromboze vasculare intra- sau extrahepatice.

Scop. Evidențierea unor particularități ale hipertensiunii portale la pacienții cu mieloproliferări cronice, precum și particularități ale funcției trombocitare la pacienții cu mieloproliferări cronice și tromboză de venă portă.

Material și metodă. Studiul a fost prospectiv și a cuprins două loturi de pacienți - 10 pacienți cu hipertensiune portală secundară unei mieloproliferări cronice (MPN) și 30 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică (VHC pozitiv sau alcoolică). Diagnosticul hematologic s-a făcut pe baza biopsiei osteomedulare și a testării moleculare a mutației JAK2. Variabilele analizate au fost valorile hematologice și de agregometrie, indicatorii biochimici ai funcției hepatice, dimensiunile ecografice ale ficatului, splinei și ale venelor portă, splenică. Analiza statistică s-a făcut folosind metoda Anova.

Rezultate. Dimensiunile medii ale ficatului și splinei evidențiate ecografic au fost semnificativ crescute la pacienții cu MPN vs pacienții cu ciroză hepatică: lob drept 16.4 cm vs 12.94 cm, $p=0.0001$; lob stâng 8.2 cm vs 6.33, $p=0.09$; splina 18.19 cm vs 13.98 cm, $p=0.01$. Nu s-au obținut diferențe semnificative pentru diametrul venei porte (12.2 mm vs 11.7 mm, $p=0.61$) și a venei splenice (7.53 mm vs 7.28, $p=0.53$). Sindromul hepatopriv este mai important la pacienții cu ciroză hepatică vs pacienții cu MPN (colesterol - 109 mg/dl vs 168 mg/dl; $p=0.03$; proteine totale 7.05 mg/dl vs 7.67 mg/dl, $p=0.04$; albumine 3.9 mg/dl vs 4.35 mg/dl, $p=0.01$). Lotul de pacienți cu ciroză hepatică au avut valori crescute ale transaminazelor vs pacienții cu mieloproliferări cronice: TGO 81.2 U/l vs 41.31 U/l, $p=0.01$; TGP 61.4 U/l vs 23.17 U/l, $p=0.04$. Hematologic s-au obținut diferențe semnificative privind numărul de leucocite și trombocite, care sunt mult mai crescute la pacienții cu mieloproliferare cronică (leucocite 19785/mm³ vs 6557.77/mm³, $p=0.001$; trombocite 529300/mm³ vs 93877.77, $p<0.00019$). Testul agregării trombocitare a arătat valori normale ale amplitudinii curbelor de agregare la ADP și collagen pentru pacienții din lotul cu tromboză (ADP 64.4, collagen 82.8). Pacienții din lotul fără tromboză au avut valori sub valoarea normală (ADP 45.5, collagen 37). Comparativ cu lotul martor (ADP 70.25, collagen 70.86) se constată o amplitudine mai crescută a curbei la collagen la lotul de pacienți cu MPN și tromboză de venă portă. Pentru epinefrină valorile au fost sub valorile normale, dar mai scăzute pentru lotul fără tromboză de venă portă (49.75 vs 5). Agregarea la ristocetină a avut valori ușor scăzute la ambele loturi (44 vs 56).

Concluzii. Pacienții cu hipertensiune portală prin mieloproliferare cronică prezintă hepatosplenomegalie importantă și valori semnificativ crescute ale leucocitelor și trombocitelor. În comparație cu acest lot, pacienții cu ciroză asociază sindrom hepatopriv, encefalopatie hepatoportală mai severă, trombopenie. Răspunsul trombocitar este mult diminuat la pacienții cu MPN JAK negativ și se corelează cu

tabloul hemoragipar prezent. Pacienții MPN JAK pozitiv și tromboză de venă portă au pentru collagen o amplitudine crescută a curbei de agregare.

Cuvinte cheie: neoplazii mieloid cronice, hipertensiune portală, mutație JAK2, agregare trombocitară.

PORTAL HYPERTENSION. PARTICULARITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Abstract

Background. Portal hypertension is often a consequence of liver cirrhosis. This was sometimes found in a clinical picture of myeloproliferative neoplasms (MPN), which determined hepatic fibrosis and splahnic thrombosis.

Aims. To highlight the portal hypertension particularities in patients with MPN and platelet function particularities in patients with MPN and portal vein thrombosis.

Material and methods. The study was prospective and included two groups of patients with portal hipertension - 10 patients with MPN and 30 patients with liver cirrhosis. Hematological diagnosis was done by molecular investigation of JAK2 mutation and bone marrow biopsy. The variables analyzed were hematologic and platelet aggregometric values, biochemical indicators of liver function, ultrasound size of the liver, spleen and portal vein. The statistical analyses were done by Anova method.

Results. The size of the liver and spleen were significantly increased in patients with MPN versus patients with liver cirrhosis: right lobe 16.4 cm vs 12.94 cm, $p=0.0001$, left lobe 8.2 cm vs 6.33, $p=0.09$; spleen 13.98 vs 18.19 cm, $p=0.01$. No significant differences were obtained for the portal vein diameter (12.2 mm vs. 11.7 mm, $p=0.61$) and splenic vein (7.53 mm vs 7.28, $p=0.53$). The hepatoprive syndrome was more important in patients with liver cirrhosis vs MPN patients (cholesterol 109 mg/dl vs 168 mg/dl; $p=0.03$; total protein 7.05 mg/dl vs 7.67 mg/dl, $p=0.04$; Albumins 3.9 mg/dl vs 4.35 mg/dl, $p=0.01$). The group of cirrhosis patients had elevated values transaminases TGO 81.2 U/l vs 41.31 U/l, $p=0.01$; TGP 61.4 U/l vs 23.17 U/l, $p=0.04$. We obtained significant differences for the number of leukocytes and platelets, which are much higher in MPN patients (WBC 19785/mm³ vs 6557.77/mm³, $p=0.001$; platelets 529300/mm³ vs 93877.77, $p<0.00019$). Platelet aggregation test showed normal values of amplitude for ADP and collagen curves in patients with thrombosis (64.4 ADP, collagen 82.8). Patients in the group without thrombosis had low response (45.5 ADP, collagen 37). Compared with the control group (70.25 ADP, collagen 70.86) we found increased amplitude of the collagen curve in the group of MPN patients and portal vein thrombosis. The platelet response for epinephrine was low, the lowest values were for the group without portal vein thrombosis (49.75 vs. 5). The platelet response for ristocetin was slightly lower in both groups (44 vs. 56).

Conclusions. MPN patients with chronic portal hypertension have important hepatosplenomegaly and significant increase of leukocytes and platelets. Compared with this group, patients with cirrhosis presented hepatoprive syndrome, severe hepatportal encephalopathy and low number of platelet. Platelet response is lower in MPN patients JAK- than MPN patients JAK+. This response was correlated with bleeding tendency. MPN patients JAK+ and portal vein thrombosis, have high amplitude for collagen curve.

Keywords: chronic myeloproliferative neoplasms, portal hypertension, JAK2 mutation, platelet aggregation.

Introducere

Hipertensiunea portală este definită ca o creștere a presiunii în vena portă, la valori care depășesc presiunea din vena cavă inferioară cu 5 mmHg. Creșterea gradientului de presiune cu 10mm Hg determină apariția complicațiilor: ascită, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și hemoragie digestivă superioară prin ruperea varicelor esofagiene. Ciroza hepatică este cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală în Europa de vest [1]. Hipertensiunea portală noncrotică este produsă de afecțiuni care determină fibroză sau obstrucții intrahepatice sau extrahepatice. Dintre acestea, fibroza portală noncrotică și obstrucția circulației portale extrahepatice reprezintă cauze frecvent întâlnite în țările în curs de dezvoltare [2]. Tromboza de venă portă, bolile mieloproliferative cronice, trombofiliile sunt cauze hematologice implicate în apariția sindromului de hipertensiune portală.

Scopul studiului a fost să evidențieze particularități ale hipertensiunii portale la pacienții cu mieloproliferări cronice, precum și particularități ale funcției trombocitare la pacienții cu mieloproliferări cronice și tromboză de venă portă.

Material și metodă

Studiul a fost prospectiv și a cuprins două loturi de pacienți - 10 pacienți cu hipertensiune portală secundară unei mieloproliferări cronice (MPN) și 30 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică (VHC pozitiv sau alcoolică). În lotul cu MPN (format din 6 pacienți cu metaplasie mieloidă cu mieloscleroză, 1 pacient cu policitemia vera și trei pacienți cu trombocitemie esențială), 4 pacienți au prezentat tromboză de venă portă la momentul diagnosticului hematologic, 5 pacienți (toți cu metaplasie mieloidă) au prezentat la debutul afecțiunii hematologice sindrom hemoragipar (hematoame extensive sau HDS). Diagnosticul hematologic s-a făcut pe baza biopsiei osteomedulare și a testării moleculare a mutației JAK2. Parametrii urmăriți în studiu au fost valorile hematologice, valoarea transaminazelor; valoarea colesterolului, a timpului Quick, a proteinelor totale/albuminei, a indicatorilor deolestază: bilirubina, GGT, dimensiunile ecografice ale ficatului, splinei și ale venelor portă și splenică. Funcția trombocitară s-a analizat prin agregometrie - metoda optică, folosind ca reagenți: ADP, collagen, epinefrină, ristocetină. Pentru comparația rezultatelor obținute la agregometria trombocitară s-a constituit un lot de 15 voluntari sănătoși. Analiza statistică s-a făcut folosind metoda Anova.

Rezultate

Pacienții cu hipertensiune portală secundară mieloproliferărilor cronice prezintă hepatosplenomegalie mai importantă, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică. Dimensiunile medii ale ficatului evidențiate ecografic au fost semnificativ crescute: lob drept 16.4 cm vs 12.94 cm, $p=0.0001$; lob stâng 8.2 cm vs 6.33, $p=0.09$. Dimensiunea

splinei – diametrul longitudinal, evaluat ecografic, a fost crescută semnificativ la pacienții cu mieloproliferări cronice 18.19 cm vs 13.98 cm, $p=0.01$. Nu s-au obținut diferențe semnificative pentru diametrul venei porte (12.2 mm vs 11.7 mm, $p=0.61$) și al venei splenice (7.53 mm vs 7.28, $p=0.53$) (Fig 1a și 1b).

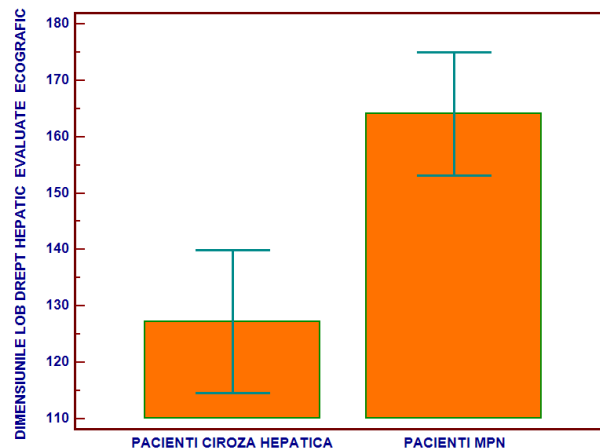


Fig. 1a. Analiza statistică a dimensiunilor ficatului (lob drept hepatic) evaluate ecografic, cu evidențierea unei hepatomegalii semnificative la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții cu MPN.

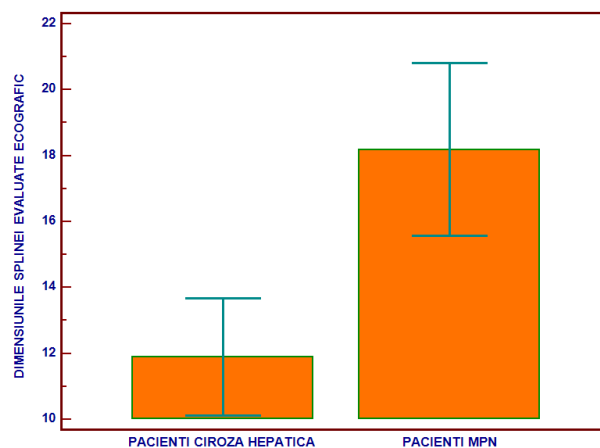


Fig 1b. Analiza statistică a dimensiunilor splinei evaluate ecografic, cu evidențierea unei splenomegalii semnificative la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții cu MPN.

Rezultatele biochimice care evaluează sindromul hepatoprov au identificat diferențe semnificative pentru lotul de pacienți cu ciroză hepatică vs pacienții cu mieloproliferare cronică (colesterol - 109mg/dl vs 168 mg/dl; $p=0.03$; proteine totale 7.05 mg/dl vs 7.67 mg/dl, $p=0.04$; albumine 3.9 mg/dl vs 4.35 mg/dl, $p=0.01$). Nu s-au obținut diferențe între cele două loturi pentru valoarea timpului Quick (24.03 s vs 26.75 s, $p=0.48$). Clinic 21 din cei 30 pacienți (70%) cu ciroză hepatică au prezentat diverse grade de encefalopatie hepatică. În lotul de pacienți cu mieloproliferări cronice, doar 2 din cei 10 pacienți

(20%), au prezentat forma ușoară de encefalopatie hepatică. Nu s-au obținut diferențe semnificative între cele două loturi privind sindromul de colestază (bilirubina totală 3.82 mg/dl vs 1.49 mg/dl, $p=0.08$; bilirubina directă 1.98 mg/dl vs 0.58 mg/dl, $p=0.12$; GGT 55 U/l vs 43 U/l, $p=0.45$). Lotul de pacienți cu ciroză hepatică a avut valori crescute ale transaminazelor vs pacienții cu mieloproliferări cronice: TGO 81.2 U/l vs 41.31 U/l, $p=0.01$; TGP 61.4 U/l vs 23.17 U/l, $p=0.04$.

Hematologic s-au obținut diferențe semnificative privind numărul de leucocite și trombocite, care sunt mult mai crescute la pacienții cu mieloproliferare cronică (leucocite 19785/mm³ vs 6557.77/mm³, $p=0.001$; trombocite 529300/mm³ vs 93877.77, $p<0.00019$) (Fig. 2a și 2b).

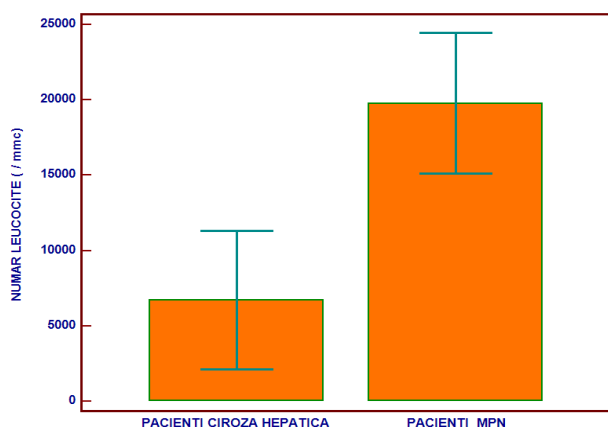


Fig. 2a. Analiza statistică a numărului leucocitelor la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții cu MPN.

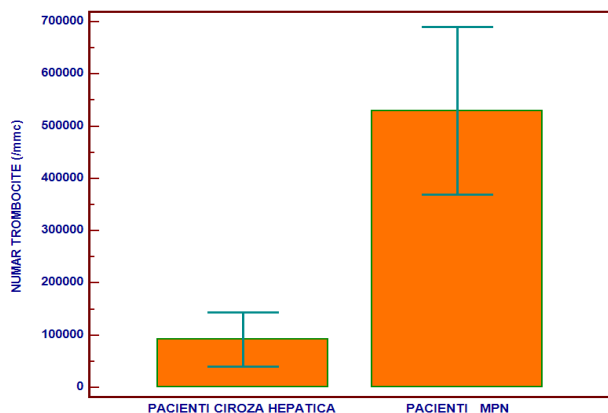


Fig. 2b. Analiza statistică a numărului trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții cu MPN.

Nu s-au obținut diferențe semnificative pentru valoarea hemoglobinei la pacienții cu mieloproliferare cronică, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică (10.91 g/dl vs 11.83 g/dl, $p=0.4$). Existența anemiei nu a putut fi demonstrată ca fiind factor agravant al hipertensiunii portale ($p=0.3$). Patru pacienți cu mieloproliferare cronică au prezentat tromboză de venă portă - complicație diagnosticată prin ecografie Doppler și/sau CT abdominal,

complicația fiind manifestarea de debut a afecțiunii hematologice. Pacienții cu MPN și tromboză de venă portă au fost JAK 2 pozitiv tip homozigot. Media de vârstă a pacienților JAK pozitiv cu tromboză de venă portă a fost de 45.75, comparativ cu lotul fără tromboză de venă portă, JAK negativ unde media de vârstă a fost 70.14. Valoarea numărului de leucocite și a trombocitelor nu a diferit la cele două loturi (leucocite: lot cu tromboză de venă portă vs fără tromboză - 14823.33/mm³ vs 20909.37/mm³, $p=0.22$; trombocite - 489166.6/mm³ vs 522581.25/mm³, $p=0.84$). Diferențe semnificative s-au obținut în ceea ce privește valoarea hemoglobinei: 13.63 g/dl vs 10.17 g/dl, $p=0.017$.

Din lotul de 4 pacienți cu tromboză de venă portă, doar un singur pacient a prezentat episoade repetitive de hemoragie digestivă superioară prin ruptură de varice esofagiene care a necesitat bandare. Din lotul de 6 pacienți cu mieloproliferare cronică fără tromboză de venă portă, 5 pacienți au prezentat complicații hemoragipare la momentul diagnosticului (hematoame masive, hemoragie digestivă superioară). Testul agregării trombocitare a arătat valori normale ale amplitudinii curbelor de agregare la ADP și collagen, pentru pacienții din lotul cu tromboză (ADP 64.4, collagen 82.8). Pacienții din lotul fără tromboză au avut valori sub valoarea normală (ADP 45.5, collagen 37) (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6).

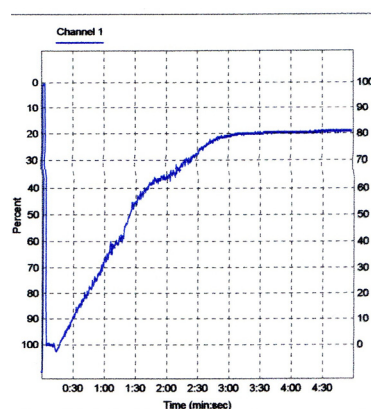


Fig. 3. Răspuns ADP normal la un pacient cu MPN, HTP și tromboză de venă portă.

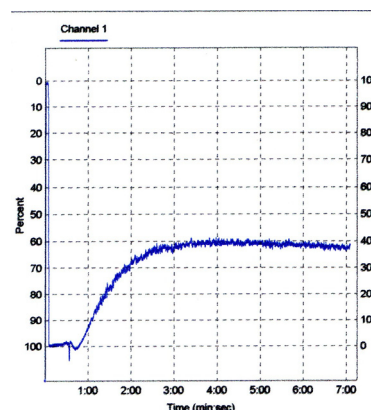


Fig. 4. Răspuns ADP diminuat cu deagregare la un pacient cu MPN și HTP fără tromboză.

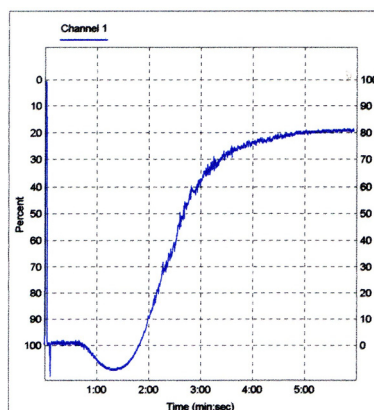


Fig. 5. Răspuns la collagen normal pentru un pacient cu MPN, HTP și tromboză de venă portă.

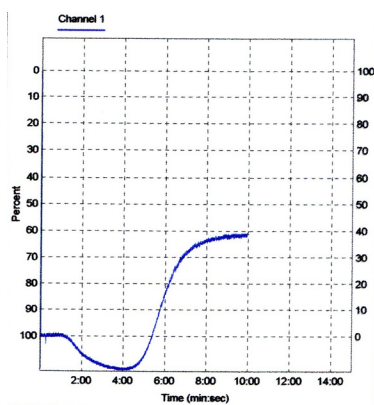


Fig. 6. Răspuns la collagen diminuat, fază de lag alungită, la un pacient cu MPN și HTP fără tromboză.

Comparativ cu lotul martor (ADP 70.25, collagen 70.86) se constată o amplitudine mai crescută a curbei la collagen la lotul de pacienți cu MPN și tromboză de venă portă. Pentru epinefrină valorile au fost sub valorile normale, dar mai scăzute pentru lotul fără tromboză de venă portă (49.75 vs 5) (Fig. 7, Fig. 8). Agregarea la ristocetină a avut valori ușor scăzute la ambele loturi (44 vs 56).

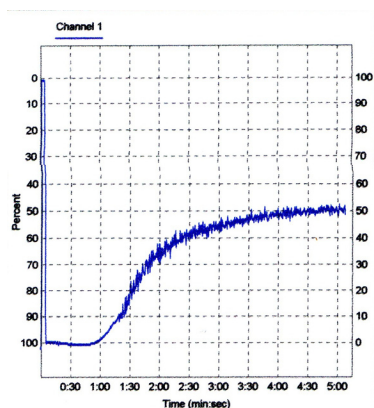


Fig. 7. Răspuns la epinefrină ușor diminuat, la un pacient cu MPN, HTP, tromboză de venă portă.

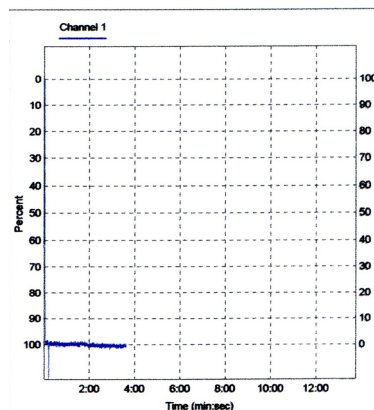


Fig. 8. Răspuns la epinefrină absent la un pacient cu MPN, HTP, fără tromboză.

Rezultatele obținute explică complicațiile hemoragipare prezente la pacienții din lotul JAK negativ. Panta curbilor de agregare este mai mare la pacienții cu tromboză de venă portă (ADP 80.2 vs 65, collagen 118.4 vs 58.5, epinefrină 72.25 vs 18). Pentru ristocetină panta curbilor a fost mai mare decât la pacienții cu tromboză de venă portă (53 vs 100). Panta curbei de agregare la collagen este ușor mai mare la pacienții cu MPN și tromboză de venă portă, comparativ cu lotul martor (118.4 vs 109.9). Numărul mic de pacienți din cele două loturi nu a permis o analiză statistică.

Discuții

Hipertensiunea portală este o complicație frecvent întâlnită la pacienții cu afecțiuni hepatice. Este consecința creșterii rezistenței în circulația portală și a creșterii fluxului vascular splanhnic. Cauza principală a alterării vasoreactivității, a circulației hiperdinamice și a expansiunii circulației colaterale este un dezechilibru între factorii vasodilatatori (oxidul de azot) și factorii vasoconstrictori (endotelina 1 și prostaglandine). Celulele hepatice stelate, activate prin factorii endoteliali, joacă un rol important în remodelarea vasculară și răspunsul peretelui vascular portal. Aceste celule reprezintă 13-15% din celulele hepatice, care activate joacă rol de miofibroblast, fiind sursa principală de collagen, fibronectină sau alte componente ale matricei extracelulare. Localizarea este în spațiile perisinusoidale ale ficatului și modulează fluxul celular în sinusurile hepatice. Activitatea celulelor stelate – celule Ito, se face prin endotelină și oxid de azot [3]. Angiogeneza prin înmugurirea vaselor de sânge neoformate și expansiunea circulației colaterale portosistemice, apare de asemenea în hipertensiunea portală [4].

Dintre cauzele care determină hipertensiunea arterială noncirotică, sindromul mieloproliferativ cronic ocupă un rol important. Tabloul clinic este dominat de consecințele creșterii presiunii în sistemul port și colaterale - hemoragia digestivă superioară, frecvent datorată rupturii de varice esofagiene; ascita. Semnele clinice de

decompensare parenchimatosa hepatică (encefalopatie hepatică) sau sindromul colestatic sunt mai puțin specifice. Principalele cauze care determină apariția hipertensiunii portale sunt:

Hematopoeza extramedulară și fibroza sinusoidală care poate determina obstrucție intrahepatică, infiltrarea intrahepatică cu celule mieloide care poate determina creșterea rezistenței intrahepatice.

Creșterea fluxului vascular în circulația portă datorată splenomegaliei. Anemia prezentă la unii pacienți cu mieloproliferare cronică poate agrava hipertensiunea portală prin circulația hiperdinamică. Valoarea hemoglobinei devine o variabilă importantă în evaluarea gravității tulburărilor hemodinamice la pacienții cu hipertensiune portală.

Tromboza de venă portă. Această complicație este cauza cea mai importantă care determină apariția hipertensiunii portale [5]. Tromboza de venă portă este determinată de obstrucția completă sau parțială a circulației portale datorită prezenței unui trombus în lumen. Este întâlnită la 1% din populația generală. Mulți dintre pacienții cu tromboză de venă portă sunt diagnosticați cu ciroză hepatică și cancer hepatic primitiv sau metastatic. Un studiu recent a identificat o incidență de 0.7 la 100000 pe an și o prevalență de 3.7 la 100000 locuitori. Bolile hepatice au fost prezente la 40% dintre pacienți, urmate de neoplazii la 27%, trombofilie la 22% și boli mieloproliferative la 11%. Coexistența a doi sau mai mulți factori a fost identificată la 46% dintre pacienți [6].

Sunt identificați factori locali care determină apariția trombozei de venă portă și cauze generale. Cauzele locale pot fi inflamatorii (orice organ abdominal - apendicita, diverticulita, colecistita, colita ulcerativă, pancreatita), ulcer duodenal, splenectomia, injuria adusă sistemului venos portal sau trauma, intervenție chirurgicală abdominală, adenopatii, ciroză. Dintre cauzele generale trombofilia joacă un rol important. S-au mai identificat neoplaziile și sindroamele mieloproliferative cronice, sarcina, hemoglobinuria paroxistică nocturnă. Neoplaziile hepatice și pancreatice sunt responsabile pentru 21-24% din trombozele de venă portă. Mecanismele patogenetice sunt compresia și invazia prin masa tumorală, trombofilia dobândită, la bărbați factorii hormonal. Pacienții cu ciroză în stadii incipiente au un risc de 1% de apariție a trombozei axului splenportal. Boala avansată crește incidența spre 30%. Apariția carcinomului hepatocelular determină o creștere a incidenței de 10-40%.

Dintre cauzele hematologice care determină apariția trombozei de venă portă, un rol important îl au sindroamele mieloproliferative cronice și trombofiliile. Tromboza de venă portă apare la 22-48% dintre pacienții cu sindroame mieloproliferative cronice. Jumătate dintre pacienții cu sindrom Budd Chiari și o treime dintre cei cu tromboză portală extrahepatică asociază prezența unui sindrom mieloproliferativ cronic [7].

Tromboza vasculară intraabdominală este frecvent singura manifestare a unei mieloproliferări cronice, nedagnosticată până la acel moment și ajută la depistarea ei la 51% dintre pacienți (58% din trombozele idiopatice de venă portă asociază o formă latentă de mieloproliferare cronică). Mutația 1849G→T a genei care codează tirozin protein kinaza JAK2 este un marker specific și ușor de detectat pentru sindroamele mieloproliferative cronice. S-a raportat o incidență a prezenței mutației JAK2 la 17-35% dintre pacienții cu tromboză de venă portă [8].

Tabloul clinic al pacienților cu mieloproliferări cronice și tromboză de venă portă mimează tabloul clinic al hipertensiunii portale prezentă la pacienții cu ciroză hepatică. La acești pacienți se notează însă o splenomegalie importantă și hepatomegalie medie severă, dimensiuni ridicate ale venei porte care ating valori de 16-19 mm, fără semne de insuficiență hepatocelulară [9].

Cercetările efectuate la pacienții cu mieloproliferări cronice dovedesc prezența unor trombocite activate și a agregatelor leucotrombocitare, precum și a microparticulelor. Cercetări recente dovedesc prezența acestora și la pacienții cu ciroză hepatică posthepatică [10].

Prezența trombozei de venă portă și a hipertensiunii portale poate masca uneori diagnosticul unei mieloproliferări cronice. Determinarea mutației JAK2 pare a juca un rol important în investigarea unui pacient cu hipertensiune arterială noncirotică [11]. În studiul efectuat am notat, de asemenea, utilitatea determinării mutației JAK2 la pacienții cu hipertensiune portală, la care nu s-a putut identifica o cauză hepatică.

Factorul V Leiden este cea mai frecventă trombofilie care predispune la apariția trombozei de venă portă, urmată de deficiența de proteina C. Deficiența de proteină S și antitrombina III nu au fost încă confirmate drept cauze. Trombofiliile pot apare datorită unor deficiențe congenitale sau dobândite. În deficiențele dobândite un rol important îl au afecțiunile hepatice cronice. În aceste cazuri este dificil să se distingă între deficiențele congenitale și cele dobândite datorită insuficienței hepatice, nivelului scăzut al factorilor anticoagulanți și coagulanți. O modalitate de a identifica o cauză genetică și de a exclude o cauză hepatică este calcularea raportului proteină C, proteină S sau antitrombină III și suma factor II și factor X/2. Dacă se obțin valori mai mici de 70% se suspectează o cauză genetică.

Mutația genei protrombinei pare a fi o cauză frecventă de apariție a trombozei de venă portă la pacienții cu mieloproliferări cronice. Mutația homozigotă a metilen tetrahidrofolat reductazei poate fi asociată cu descoperirea trombozei de venă portă; prezența formei heterozigote se asociază cu apariția acestei complicații doar când asociază și alți factori favorizanți. S-a raportat o corelație între mutația A 20210 a protrombinei sau genotipul C677-T homozigot al MTHFR și tromboza de venă portă la pacienții cu ciroză la care nu s-a evidențiat un cancer hepatic. Mutația A20210

nu se asociază cu o creștere a riscului de tromboză de venă portă. Anticorpii anticardiolipinici sunt frecvenți la pacienții cu boală cronică hepatică [12].

Concluzii

Pacienții cu hipertensiune portală prin mieloproliferare cronică prezintă hepatosplenomegalie importantă și valori semnificativ crescute ale leucocitelor și trombocitelor. În comparație cu acest lot, pacienții cu ciroză asociază sindrom hepatopriv, encefalopatie hepatoportală mai severă, trombopenie. Anemia nu a putut fi corelată cu severitatea splenomegaliei și a dimensiunilor venelor portă sau splenică. Răspunsul trombocitar este mult diminuat la pacienții cu mieloproliferare cronică JAK negativă și se corelează cu tabloul hemoragipar prezent. Pacienții MPN JAK pozitiv și tromboză de venă portă au răspuns trombocitar normal; pentru collagen trombocitul având o reactivitate crescută (panta crescută și amplitudine mai mare) comparativ cu lotul de voluntari sănătoși. Pentru a putea analiza corect diferențele între funcția trombocitară la cele două loturi de pacienți cu MPN și hipertensiune portală, este necesar înrolarea unui număr mai mare de pacienți.

Bibliografie

1. Maria Martell, Mar Coll, Nahia Ezkurdia, Imma Raurell, and Joan Genescà, Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension *World J Hepatol.* 2010 June 27; 2(6): 208–220.
2. Sarin SK, Kumar A, Noncirrhotic portal hypertension, *Clin Liver Dis.* 2006 Aug;10(3):627-51.
3. Cichoz-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B, Pathophysiology of portal hypertension, *J Physiol Pharmacol.* 2008 Aug;59 Suppl 2:231-8.
4. Kim MY, Baik SK, Pathophysiology of portal hypertension, what's new?, *Korean J Gastroenterol.* 2010 Sep;56(3):129-34.
5. Mohannad Abu-Hilal and Jayant Tawaker, Portal hypertension secondary to myelofibrosis with myeloid metaplasia: A study of 13 cases, *World J Gastroenterol.* 2009 July 7; 15(25): 3128–3133.
6. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, Melin T, Sangfelt P, Wallerstedt S, Almer S., The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multi-centre study, *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1154-62.
7. De Stefano V, Martinelli I., Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment, *Intern Emerg Med.* 2010 Dec;5(6):487-94.
8. Xavier SG, Gadelha T, Pimenta G, Eugenio AM, Ribeiro DD, Gomes FM, Bonamino M, Zalcberg IR, Spector N., JAK2V617F mutation in patients with splanchnic vein thrombosis, *Si Dig Dis Sci.* 2010 Jun;55(6):1770-7.
9. Song ZQ, Zhou LY., A clinical analysis of six cases of portal hypertension secondary to primary myelofibrosis and review of literatures, *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2010 Oct;49(10):845-847.
10. Sayed D, Amin NF, Galal GM., Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis, *Thromb Res.* 2010 May;125(5):228-33.
11. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, Cazals-Hatem D, Plessier A, Garcia-Pagan JC, Darwish Murad S, Raffa S, Janssen HL, Gardin C, Cereja S, Tonetti C, Giraudier S, Condat B, Casadevall N, Fenaux P, Valla DC., The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases, *Blood.* 2008 May 15;111(10):4922-9.
12. Francesca R Ponziani, Maria A Zocco, Chiara Campanale, Emanuele Rinninella, Annalisa Tortora, Luca Di Maurizio, Giuseppe Bombardieri, Raimondo De Cristofaro, Anna M De Gaetano, Raffaele Landolfi, and Antonio Gasbarrini, Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment, *World J Gastroenterol.* 2010 January 14; 16(2): 143–155.