

# Nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda hepatoportal ven trombozu ile malignitelerin birlikteliği

Coincidence of hepatoportal vein thrombosis and malignity in patients with noncirrhotic portal hypertension

Ali Tüzün İNCE, Cengiz BÖLÜKBAŞ, Tülin KENDİR, Aliye SOYLU, Can DOLAPÇIOĞLU, Hakan GÜVELİ, Remzi DALAY, Oya ÖVÜNÇ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

**Giriş ve amaç:** Maligniteler metastaz, tromboz, viskozite değişiklikleri ve vaskülit gibi nedenlerle hepatoportal venöz (portal ven ile sağ, sol ve orta hepatik venler) sistemi etkileyerek nonsirotik portal hipertansiyon sebebi olabilirler. Bu çalışmanın amacı nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda hepatoportal ven trombozlarıyla malignitelerin birlikteliğini değerlendirmektir. **Gereç ve yöntem:** Kliniğimize 1995-2000 yılları arasında başvuran nonsirotik portal hipertansiyon vakaları arasından malignite ve hepatoportal ven trombozlu hastalar retrospektif yolla değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Nonsirotik portal hipertansiyonlu 28 hastanın 36%'sı E [n:10, mean: 46.8, median:37, range:14-76], %64'ü K [n:18, mean:36.8, median:33, range:20-71]. Hastaların 57%'sinde [n:16, 8 E (mean:37, medium: 48, range:23-65), 8 K (mean:31, medium:35, range:23-65)] hepatoportal ven trombozu vardı. Trombozların 1/3'ü hepatik, 2/3'ü portal venlerde lokalizedi. Trombozların etiolojisinde: 9 hastada (56,25%) malignite [2 hepatoma, 1 kronik myeloid lösemi, 1 kolanjokarsinoma, 1 Wilms tümörü, 1 prostat kanseri, 1 pankreas kanseri, 1 nöroendokrin tümör, 1 jinekolojik malignite], 3 hastada (18,75%) düşük protein S, C ve antitrombin-III seviyeleri, 1 hastada (6,25%) Polistemia Vera'ya bağlı hiperviskosite sendromu ve 1 hastada (6,25%) pankreatitis varken 2 hastada (12,5%) etioloji saptanamadı. **Sonuç:** Hepatoportal ven trombozu olan nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda malignite etiolojisi olasıdır ve bu nedenle mutlaka aranmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Hepatoportal ven trombozu, maligniteler, nonsirotik portal hipertansiyon

**Background and aim:** Malignancies can cause noncirrhotic portal hypertension by affecting the hepatoportal vascular (right, left and middle hepatic veins and portal vein) system with metastasis, thrombosis, viscosity changes and vasculitis. The aim of this study was to assess the coincidence of hepatoportal vein thrombosis and malignancies in patients with noncirrhotic portal hypertension. **Material and methods:** Patients admitted to our clinic between 1995-2000 with noncirrhotic portal hypertension who had malignancy and hepatoportal vein thrombosis were assessed retrospectively. **Results:** Sixty-four percent (n:28) of patients with noncirrhotic portal hypertension were K [n:18, mean:36.8, median:33, range:20-71], 36% were E [n:10, mean:46.8, median:37, range:14-76]. Fifty-seven percent of noncirrhotic portal hypertension patients had hepatoportal vein thrombosis [n:16, 8 E (mean:37, medium:48, range:23-65), 8 K (mean:31, medium:35, range:23-65)]. One-third of thromboses were located in hepatic vein, two-thirds were located in portal vein. Among the etiologies of thromboses were: 9 patients (56.25%) with malignancies [2 hepatomas, 1 chronic myeloid leukemia, 1 Wilms tumor, 1 cholangiocarcinoma, 1 prostate cancer, 1 pancreatic cancer, 1 neuroendocrine tumor, 1 gynecologic malignancy]; 3 patients (18.75%) with low levels of protein S, C and antithrombin-III, 1 patient (6.25%) with hyperviscosity syndrome of polycythemia vera, 1 patient (6.25%) with pancreatitis and 2 patients (12.5%) with no etiology. **Conclusion:** Malignancy probability is quite high in patients with hepatoportal vein thrombosis and noncirrhotic portal hypertension and thus should be investigated.

**Key words:** Hepatoportal vein thrombosis, malignancies, noncirrhotic portal hypertension

## GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı hepatoportal ven trombozlarıyla malignitelerin birlikteliğini değerlendirmektir. Malignite tanısı olan hastalarda sık olarak sağ, sol ve orta hepatik venler ile portal venlerde trombozların gelişimi görülür. Bunun değişik sebepleri ve mekanizmaları vardır.

Kanserli hastalarda tromboz ve hemoraji gibi belirgin hemostatik bozukluklar 15-24%'e varan oranlarda gözlenir ve kanser de 2. en büyük mortalite sebebidir(1,2). Trombotik bulgular en sık pankreasın müsin sekrete eden adenokarsinomalarında, gastrointestinal kanal, akciğer ve over kanserlerinde gözlenir. Akut promyelositik löse-

mide, myeloproliferatif hastalıklarda ve beyin primer tümörlerinde oldukça sık rastlanmasına rağmen tedavi edilmemiş prostat ve deri kanserlerinde ise oldukça nadirdir(1).

Hepatoportal ven trombozları nonsirotik portal hipertansiyon sebebidir (3, 4). Hepatik ven (sağ, sol ve orta) ile portal ven trombozları sinsi ya da akut olarak gelişebilir, karın ağrısı, hepatomegali ve asit en belirgin bulgulardır. Oluşan trombusun kan akımını engellemesiyle portal basınçta artış meydana gelir ve artmış basınç splenik vene yansiyarak zamanla splenomegali gelişir. Artan portal sistem basıncı, kollaterallerin portal kanı ilgili bölgelere ve oradan sistemik dolaşıma aktarmasıyla düşürülmeye çalışılır. Bu nedenle özofagus varisleri, portal hipertansif gastropati ve hemoroidler gelişir. Etiyolojide yeni doğanlarda en sık santral ven kateteri uygulamaları (94% sıklıkta) ve çocukluk çağında geçirilmiş batın içi enfeksiyonlar (46% sıklıkta) rol oynar (5). Erişkinlerde protein S, C, antitrombin-III (AT-III) eksikliği, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik, polistemia vera ve diğer myeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi hiperkoagulasyonla seyreden hastalıklar, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklar, ven içine alkol enjeksiyonu, diyaliz, kemoembolizasyon, karaciğer transplantasyonu, splenektomi, TİPS, umbilikal kateterizasyon (5) gibi medikal ve cerrahi girişimler, aktinomikoz, apandisit, pankreatit, kandida albicans enfeksiyonu, divertikülit gibi enfeksiyonlarla siroz, nodüler rejeneratif hiperplazi, mesane kanseri(2) gibi diğer sebepler rol oynamaktadır. Erişkinlerdeki en sık tromboz sebepleri hiperkoagulasyona meyil ve çeşitli malignitelerdir. Malignitelerin hepatoportal sistemde tromboz oluşturmaları değişik mekanizmalarla oluşur. Bunlar; myeloproliferatif hastalıklar ve polistemia vera'da olduğu gibi kan viskozitesini değiştirerek, damar metastazları veya lösemik hücrelerin dens infiltrasyonu, tümör embolisi ve trombozu yaparak, paraneoplastik sendromlar yoluyla (hepatosellüler karsinomada eritropoietine benzer hormon üretimi ve tromboflebitis migrans (Trousseau Sendromu) oluşturarak, protrombotik ve trombotik maddelerin artışı yoluyla pıhtılaşmayı artırarak tromboza sebep olurlar (1, 6). Birçok tümör prokoagulanları saptanmıştır. Bunlardan başlıca ikisi doku faktörü ve kanser prokoagulanıdır. Doku faktörü, faktör VIIa üzerinden ekstremsel yolla faktör X'u aktive eder. Kanser prokoagulanın

fonksiyonu açık değildir ama faktör VII'nin yokluğunda direkt olarak faktör X'u aktive eder (1).

## GEREÇ VE YÖNTEM

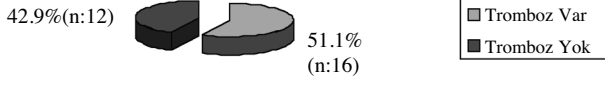
Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde, 1995-2000 yılları arasında tedavi gören nonsirotik portal hipertansiyonlu 28 hasta arasından hepatoportal sistem trombozu olan 16 vaka retrospektif yolla değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; nonsirotik portal hipertansiyon tanısı konmuş (serum albumin ve protrombin zamanı seviyeleri normal (sırasıyla 3-5 gr/dl ve 10-12 sn), Doppler USG veya abdominal ultrasonografik değerlendirmede portal ven çapı artmış (>12 mm), özofagus varisi ve splenomegali olan) hastalar alındı. Bu hastalardan hepatoportal ven trombozu olanlar ayrıca tespit edilerek çalışmaya katılan tüm hastaların demografik özellikleri ve etyolojileri sorgulandı. Sirotik portal hipertansiyonu olan hastalar bu çalışmaya alınmadı.

## BULGULAR

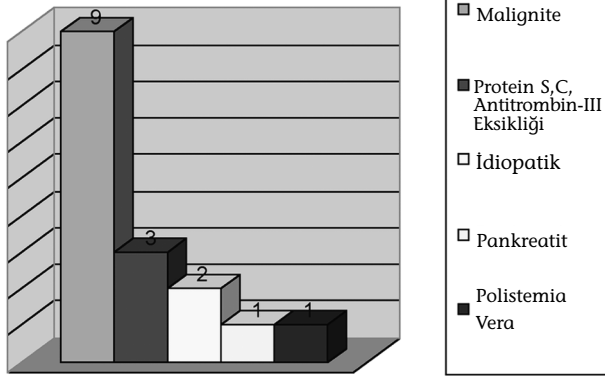
Nonsirotik portal hipertansiyonlu 28 hastanın 36%'sı E [n:10, mean: 46.8, median:37, range:14-76], 64%'ü K [n:18, mean:36.8, median:33, range:20-71]. Hastaların 57%'sinde [n:16, 8E (mean:37, median: 48, range:23-65), 8 K (mean:31, median:35, range:23-65)] hepatoportal ven trombozu vardı (Tablo 1). Nonsirotik portal hipertansiyonlu hastaların 1/3'ü erkek (36%), 2/3'ü (64%) kadındı. Kadın hastalar 10 yıl daha önce nonsirotik portal hipertansiyonla karşılaşılardı. Nonsirotik portal hipertansiyon hastalarının 16'sında (57%) portahepatik venöz sistem trombozuna rastlandı (8 E, 8 K). Trombozlu olmayanlar (n:12) 43% orandaydı (Şekil 1). Trombozların 2/3'ü portal, 1/3'ü hepatic vende lokalizeydi.

**Tablo 1.** Nonsirotik portal hipertansiyonlu ve hepatoportal ven trombozlu hastaların demografik özellikleri

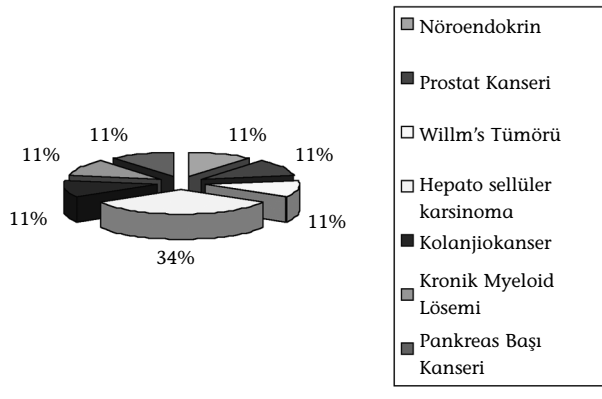
Nonsirotik Portal Hipertansiyonlu Hastalar				
Hasta (n:28)	Cinsiyet	Mean	Median	Range
36% (n:10)	E	46.8	37	14-76
64% (n:18)	K	36.8	33	20-71
Hepatoportal Ven Trombozlu Hastalar [57%,(n:16)]				
50% (n:8)	E	37	48	23-65
50% (n:8)	K	31	35	23-65



**Şekil 1.** Nonsirotik portal hipertansiyonlu hastalarda hepatoportal ven trombozu insidansı



**Şekil 2.** Nonsirotik portal hipertansiyonlu ve hepatoportal ven trombozlu hastalarda tanı dağılımları



**Şekil 3.** Malignite ve hepatoportal ven trombozlu hastalarda etioloji dağılımı

Etiyolojik olarak 56% hastada malignite, 19% hastada hiperkoagulasyona meyil (protein C-S ve AT-III eksiklikleri vs.), 12,5% hastada idiopatik, 6%'şar hastada ise enfeksiyon ve hiperviskosite rol oynuyordu (Şekil 2 ve 3). Malignite sebepleri arasında ise hepatoma, kronik myeloid lösemi, pankreas başı kanseri, Wilms tümörü, kolanjiokarsinoma, prostat kanseri, nöroendokrin tümör ve jinekolojik maligniteler vardı. Malignite dışı sebepler arasında ise protein C-S ve AT-III eksiklikleri, polistemia vera'ya bağlı hiperviskosite, pankreatit ve idiopatik sebepler (2 hasta) vardı.

## TARTIŞMA

Normal hemostaz kan damarları, şekilli elemanlar ve kagülasyon proteinleri gibi parametrelere bağımlıdır. Pıhtılaşma mekanizması, kanın doku faktörü (ekstrensek yol) veya plazmanın kontakt faktörüyle (intrinsek yol) karşılaşmasıyla başlar. Pıhtılaşmanın ekstrensek yolunda faktör VII özellikle damarlarda bulunan doku faktörü, kalsiyum ve fosfolipid eşliğinde faktör X ve XI'i etkiler buda faktör II ve faktör IIa'da fibrinojeni fibrine çevirir. İntrensek yolda ise negatif yüklü yüzeyler ve faktör XII yüksek moleküllü kallikreini bağlar, daha sonra prekallikrein ve faktör XI'ye bağlanır. Sonra faktör IX, X, aracılığıyla intrinsek ve ekstrensek yolların ortak yolları aracılığıyla pıhtı oluşur (7).

Faktör II, VII, IX, X, protein C (K vitaminine bağlı faktörler olarak bilinen serin proteaz ailesi proteinleridir) ve bunlara protein S'nin eklenmesiyle oluşan 6 proteinin hepsi kalsiyum ve fosfolipide bağlanarak koagulasyona aktif olarak katılırlar. Protein C, S, AT-III eksiklikleri ve homosistein metabolizma bozukluğu gibi kalıtsal olarak tromboza meyilin arttığı durumlarda erken yaşlarda (<40 yaş) ve diğer aile fertlerinde de tromboz gelişir. Akut tromboz durumlarında protein S eksikliği olma ihtimali 5%, protein C eksikliği ihtimali 5%, AT-III eksikliği ihtimali ise 1-2%'dir (7,8). Protein C eksikliği homozigot veya heterozigot olabilir ve kandaki normal oranları sırasıyla <1% ve normalin yarısıdır. Protein C ve S eksiklikleri venöz tromboembolizmle seyredir. AT-III eksikliği olanlarda eksiklik 50%'nin altına inerse alt ekstremitede tromboflebitler, pulmoner emboli ve Budd-Chiari sendromu gelişebilir. Her üç eksiklikte de tedaviye heparinle başlanıp kumadinle devam edilir. Çalışmamıza katılanlar arasında bu tür eksiklikleri olan hastaların 3'ünün yaşları sırasıyla 23, 37 ve 39 idi. Doğum kontrol hapları ve hamilelik gibi hormonal değişikliğe yol açan durumlar, sigara içimi, obesite ve sedanter hayat bu hastalarda tromboza meyili artırır. Nitekim bu incelemede vakaların 2/3'ü bayandı ve erkeklere göre 10 yaş daha erken nonsirotik portal hipertansiyon gelişimi söz konusuydu. İdiopatik hepatoportal ven trombozu olanlarda zaman içinde bazı hastalarda myeloproliferatif hastalıkların ortaya çıktığı bazı yayınlarda belirtilmiştir (3). Hiperviskositede tromboza meyil artar. Polistemia vera'da ve esansiyel trombositemide dolaşımda artmış olan şekilli elemanlar ve bunların salgıladığı sitokinler tromboz sebebi olurlar (8). Bir çalış-

mada (1953-1992 yılları arası) takip edilen 1213 polistemia vera'lı hastada >70 yaş olanlarda yıllık tromboz insidansı 5.1% olarak bulunmuş, Dialwi ve ark'ları ise 1967den 1991'e kadar takip ettikleri 177 polistemia vera'lı hastanın 4'ünde Budd-Chiari sendromu geliştiğini belirtmişlerdir (8).

Pankreas kanserinde venöz tromboz sıklığı 5%'in altındadır (9). Pankreatitlerde kana karışan egzokrin bez salgıları koagülasyon mekanizmalarını başlatarak tromboza meyili artırır. Pankreas kanseri ve pankreatitli hastalarda ayrıca splenik venin izole tıkanmasından dolayı gelişen sol taraflı portal hipertansiyonun (izole gastrik varislerin bulunması) tanısal değeri vardır (9). Prostat kanserlerinde fibrinolitik sistemde daha belirgin olan koagülasyon bozuklukları olmaktadır. Karaciğerin malign vasküler tümörlerinden olan hemanjiosarkom ve hemanjiopitelioma vasküler sistemin yapısını bozarak koagülasyon kaskadının başlamasına ve tromboz gelişmesine sebep

olur. Hepatosellüler karsinomada eritropoietine benzer hormon üretimi polistemi yaparak ayrıca tromboflebitis migrans gibi sebeplerle de tromboz geliştiği daha önce bahsedilmişti (1,6). Malign adrenokortikal karsinomalar lokal olarak splenik ven tıkanması yaparak nonsirotik portal hipertansiyon meydana getirirler. Kronik myeloid lösemide lösemik hücrelerin vasküler sistemi tıkanmasıyla portal ven trombozu ve nonsirotik portal hipertansiyon gelişebilir.

Sonuç olarak erişkinlerde değişik orijinli maligniteler, hepatoportal ven trombozunun ve dolayısıyla nonsirotik portal hipertansiyonun sık karşılaşılan sebeplerindedir. Literatürde bunun ne sıklıkta olduğu hakkında fazlaca bilgi yoktur. Çalışmamızda malignitelerin nonsirotik portal hipertansiyondaki sıklığının 32%, hepatoportal ven trombozlarında ise 56% oranda olduğunu gözlemledik. Bu konuda daha fazla hasta sayısı olan çalışmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Goad KE, Granick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 457-84.
2. Tankurt E. Portal vein thrombosis associated with bladder carcinoma. *Letters to the editor. Am J Gastroenterol* 1995; 90: 521-2.
3. Hillaria S, Dominique V, Didier L. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 223-40.
4. Molina E, Reddy KR. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 769-87.
5. Van Omman CH, Heijboer H, Büller RH, et al. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676-81.
6. Michael CK. Hepatic tumors and cysts. In Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. *Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders. 1998; 81-1367.
7. Mosher DF. Disorders of blood coagulation. In Wyngaarden BE, Smith LH, Benneth JC, Editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia. WB Saunders. 1992; 155: 1011.
8. Subar M. Clinical evaluation of hypercoagulable states. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 57-70.
9. Hwang TL, Jan YY, Jeng LB. The different manifestation and outcome between pancreatitis and pancreatic malignancy with left-sided portal hypertension. *Int Surg* 1999; 84: 209-12.