

TROMBOSIS EN SITIOS INFRECIENTES

Dra. Mariana Stevenazzi

Introducción:

Las trombosis venosas pueden ocurrir en cualquier sector del organismo; típicamente involucran el sector venoso profundo de miembros inferiores (MMII), con o sin embolia pulmonar (EP). Raramente ocurren en miembros superiores (MMSS), senos y venas cerebrales y venas del sector esplácnico. (1) La importancia en reconocer precozmente estas raras trombosis e iniciar el tratamiento adecuado está en que estas pueden ser muy severas, con una importante morbi-mortalidad. (2) Dentro del grupo de trombosis en sitios infrecuentes actualmente no se incluyen las trombosis vinculadas a catéter y las trombosis de la vena central de la retina por su alta frecuencia.

Factores de riesgo, locales o sistémicos como infecciones o cáncer están presentes frecuentemente en trombosis de venas cerebrales o portales. Las trombosis venosas profundas (TVP) de MMSS se asocian mayoritariamente a la presencia de catéter o a esfuerzo. Por otra parte existen factores de riesgo comunes como es la presencia de trombofilia hereditaria (TH), el uso de anticonceptivos orales (ACO) y desórdenes mieloproliferativos crónicos (DMPC). Los DMPC y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se relacionan fundamentalmente con trombosis de venas esplácnicas. (3)

El tratamiento de este tipo de trombosis en la etapa aguda no debe diferir del tratamiento convencional con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). El uso de fibrinolíticos debe ser considerado en caso de deterioro clínico a pesar de una correcta anticoagulación. La anticoagulación oral con anti-vitamina K (AVK) debe mantenerse por un período de al menos 3 a 6 meses, y en caso de Síndrome de Budd-Chiari (SBC), trombosis recurrentes, trombosis idiopáticas o la persistencia de factores de riesgo se recomienda anticoagulación indefinida. (3)

Se ha avanzado mucho en el diagnóstico precoz de este tipo de trombosis y en el conocimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes; pero hasta el momento las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios observacionales y opinión de expertos.

Trombosis de senos y venas cerebrales:

La trombosis de senos y venas cerebrales es una rara enfermedad. La incidencia es incierta dado la falta de estudios epidemiológicos, se estima sea de 3 a 4 casos/millón en adultos (5). Afecta sobre todo a pacientes jóvenes y niños. En las últimas décadas se ha visto un incremento en mujeres en edad reproductiva vinculado al uso de ACO. La localización de estas trombosis son mayoritariamente en el seno sagital superior (62%) y en seno transversal (40 a 45%), siendo frecuente que comprometa más de una localización. Este tipo de trombosis se manifiesta con una inespecífica y amplia gama de síntomas y signos neurológicos dado por cefalea (90%), edema de papila (30%), letargia, signos focales, convulsiones (40%), *stroke* y coma. (4,5) Dicha sintomatología se vincula al edema y/o infartos; en algunos casos hemorrágicos (14 a 39%). (4) El inicio de los síntomas generalmente es subagudo (50 a 80%). Raramente simulan un *stroke* arterial, pero la lenta progresión, fluctuaciones en la sintomatología y presencia de convulsiones ayudan al diagnóstico diferencial. Esta patología según reportes, presenta una mortalidad de un 5,6% aproximadamente durante la hospitalización y un 9,4% en el seguimiento. (6) Comparado con reportes previos la mortalidad ha descendido notoriamente. La mayoría de los pacientes (88%) quedan con mínimas secuelas o sin ellas. Y la recurrencia es infrecuente (2,8%). (6) Este avance se relaciona a las nuevas técnicas de imagen las cuales permiten un diagnóstico y tratamiento precoz. (7) Las técnicas diagnósticas de imagen utilizadas con buenos resultados son la TC o RM. El eco doppler es

útil y de bajo costo, sin embargo se recomienda como técnica complementaria a otras técnicas de imagen.

Con respecto a la patogénesis, varios estudios enfatizan la relación de factores de riesgo tales como el uso de ACO y la presencia de TH. (8) Estudios importantes informan un aumento del riesgo de presentar trombosis cerebral de más de 5 veces en presencia del Factor V Leyden (FVL), más de 10 con la mutación G20210A y de más de 4 con hiperhomocisteinemia leve a moderada. (8, 9) Este riesgo se ve incrementado si se asocia a uso de ACO, por efecto sinérgico. En un meta-análisis se confirma esta asociación de trombosis cerebral y TH; G20120A con un *odd ratio* (OR) de 9,27 (IC 95%: 5,85-13,6), FVL OR de 3,38 (IC: 2,27-5,05), hiperhomocisteinemia OR de 4,07 (IC: 2,54-6,52) y el uso de ACO con un OR de 5,59 (IC: 3,95- 7,91). (10) Otros factores de riesgo son el embarazo y puerperio. La relación con otras TF adquiridas o hereditarias no están bien establecida dado la baja prevalencia de estas y la falta de estudios con poblaciones numéricamente mayores y de valor estadístico.

El tratamiento recomendado para este tipo de trombosis, en la fase aguda es el habitual, con heparina no fraccionada o HBPM seguido de AVK; en vistas a disminuir la progresión de la trombosis. Según reportes no se ha observado un incremento en las complicaciones hemorrágicas. (11, 12) Los estudios randomizados y controlados que avalan esta práctica vieron una evolución favorable en el grupo anticoagulado vs control, si bien no fue estadísticamente significativo.(7) (13,14)

La controversia en cuanto al tratamiento en la etapa aguda está en aquellos pacientes con grandes hemorragias. (15). Algunos expertos opinan en retrasar la anticoagulación hasta la estabilización o documentación de la disminución de la hemorragia. Las guías terapéuticas actuales recomiendan dosis ajustadas de heparina intravenosa o HBPM seguido de AVK oral por 3 meses si se asoció a factor de riesgo transitorio o por 6 a 12 meses si es inexplicada o asociada a TH leve (déficit de PC, PS, heterocigotos para FVL o G20210A); e indefinida si hay recurrencia o presencia de TH de alto riesgo (síndrome antifosfolípido, déficit de AT, homocigotos para FVL o G20210A o TF combinadas). (16) No hay evidencia sobre el uso de trombolíticos sistémicos o locales, estos podrían indicarse en caso de deterioro clínico a pesar de una correcta anticoagulación. El temor al uso de esta modalidad terapéutica está en la complicación hemorrágica. Por lo tanto debe evaluarse cada caso particular para definir la conducta terapéutica.

Trombosis de sector venoso esplácnico:

El término de trombosis venosa esplácnica incluye al síndrome de Budd-Chiari (SBC) primario (trombosis de venas hepáticas); obstrucción venosa portal extrahepática (OVPE) y trombosis de vena mesentérica superior. Es frecuente el compromiso simultáneo de regiones. (17,18) La incidencia anual del SBC y trombosis de vena mesentérica aisladas es de <1/millón, sin embargo la incidencia de OVPE es aproximadamente de 4/millón; si bien por resultados de autopsia se estima una incidencia mayor. Los avances en el diagnóstico por imagen vascular (ecografía doppler, angio tomografía computadorizada-TC y resonancia magnética-RM) no invasivos, llevan a diagnosticar trombosis crónicas o asintomáticas. El diagnóstico clínico suele ser difícil dado lo inespecífico de los síntomas.

El SBC en países occidentales es más frecuente en mujeres. Se puede presentar de manera fulminante (5%), aguda (20%), subaguda o crónica, estas últimas son la más frecuentes (60%). Un 3 a 15% son formas asintomáticas. La clásica presentación clínica en el SBC está dada por la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, dolor en hipocondrio derecho y ascitis. En algunos casos se puede ver ictericia o incremento de transaminasas leves, sobre todo en las formas crónicas. La mortalidad a los 6 meses es de aproximadamente un 10% y la sobrevivida a los 10 años de un 60%. De asociarse a una OVPE el pronóstico es peor.

La OVPE puede ocurrir con o sin compromiso de las venas intrahepáticas portales, esplénicas y mesentérica superior. La forma de presentación de la OVPE puede ser aguda o crónica, los síntomas clásicos son fiebre, diarrea y dolor abdominal. Existiendo alto riesgo de infarto intestino-mesentérico de estar comprometida la vena mesentérica superior (65%-70%). La forma crónica puede presentarse como un cavernoma e HTP, con esplenomegalia y riesgo de sangrado de várices esofágicas de un 12% por paciente/año. La sobrevida global de los pacientes con trombosis porta es de un 54% a los 10 años.

La incidencia anual de la trombosis de la vena mesentérica superior es de 2,7/100.000 pacientes. Esta puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica, los síntomas en las formas agudas y crónicas son los mismos que para la OVPE. La trombosis aguda presenta un riesgo de infarto intestino-mesentérico de un 23 a 33% y una mortalidad temprana de un 20 a 30%. La tasa de recurrencia sobre todo en casos de no realizarse anticoagulación es de un 9%. (40)

Con respecto al diagnóstico por imagen en el SBC la clave está en la presencia de oclusión de venas hepáticas y/o cava inferior, o hepatomegalia por estasis portal o sinusoidal. En las formas subagudas o crónicas la presencia de vasos colaterales intrahepáticos y nódulos hipervasculares. El Eco doppler tiene una alta sensibilidad en OVPE y SBC de un 89 a 100% aprox, no así en obstrucción de vena mesentérica superior. En casos dudosos se debe realizar angioTC o RM. Otras opciones serían la realización de venografía y biopsia hepática. (18)

Diferentes factores de riesgo (locales y/o sistémicos) juegan un rol patogénico, entre los que se destacan los DMPC, estados inflamatorios, HPN, enfermedad de Behcet, estados trombofílicos adquiridos y/o hereditarios, uso de ACO, embarazo, puerperio, cirrosis, injuria quirúrgica de venas porta y cáncer abdominal. En este grupo se excluyen las trombosis vinculadas a cáncer, cirrosis o quirúrgicas.

En el SBC es raro que exista un factor local, no así para la OVPE. Los DMPC Phi negativos (Policitemia Vera/PV y Trombocitemia Esencial/TE) son un factor de riesgo para trombosis esplácnica. Se diagnostican en la mitad de los casos de SBC y en un tercio en OVPE. (19) Los DMPC en caso de HTP con hiperesplenismo pueden estar enmascarados. Con el conocimiento de la mutación adquirida en el gen JAK 2 (V617F) se logran diagnosticar estos DMPC ocultos o latentes. El JAK2 es positivo en casi un 100% en la PV y en un 50% en la TE. Se detectan en un 40 a 60% de pacientes con SBC y en un 30 a 40% de pacientes con OVPE. (20,21) Por lo tanto se sugiere incluir en el algoritmo diagnóstico el estudio de JAK2 en caso de trombosis esplácnicas y de esa forma desenmascarar DMPC ocultos. Se plantea como mecanismo patogénico en caso de DMPC JAK2 + a la presencia de hiperplaquetosis, activación granulocitaria e hipercoagulabilidad. A su vez se postula que en caso de SBC y PV la mutación de JAK2 estaría presente en las células endoteliales con un importante rol patogénico. (41)

Los reportes de estudios de trombofilia y trombosis esplácnicas no son homogéneos dado que algunos no excluyen a pacientes con cirrosis o portadores de DMPC. El FVL y G20210A solas o asociadas a uso de ACO parecen ser factores de riesgo importantes. No así el rol de déficit de PC, PS y AT el cual es incierto, las mismas pueden relacionarse en algunos casos a alteraciones hepatocíticas. (22,23)

La TH está presente en al menos un tercio de los pacientes siendo el FVL y la G20210A las más frecuentes en caso de SBC y OVPE respectivamente. Estudios casos control muestran un aumento del riesgo de 8 veces de presentar OVPE si G20210A y de 11 veces para SBC si FVL. Reciente meta-análisis evidencia un aumento del riesgo de 4 y 3 veces para el desarrollo de OVPE si presentan mutaciones para G20210A y FVL respectivamente. (42)

El tratamiento en la fase aguda es la inmediata anticoagulación de manera convencional y de presentarse deterioro clínico se pueden plantear tratamientos invasivos (angioplastia con o sin *stent* o *shunt* porto-

sistémico intrahepático transyugular o quirúrgico). El uso de trombolíticos sistémicos o por catéter se ha utilizado en casos severos con diferentes resultados. (24).

La duración óptima del tratamiento anticoagulante aún no está claramente establecida. La anticoagulación a largo plazo con AVK orales se recomienda en pacientes con SBC u OVPE con estados trombofílicos u otros factores de riesgo permanentes. En otras situaciones se sugiere anticoagulación por un plazo de al menos 3 a 6 meses. (18,25,26,38) Hay poca evidencia que avale el beneficio de la anticoagulación oral en caso de OVPE. En un estudio prospectivo se valoró al año del seguimiento la tasa de recanalización en pacientes con trombosis de venas porta, mesentérica superior y esplénica bajo tratamiento anticoagulante oral, los resultados fueron: 38%, 61% y 54% respectivamente.(43)

A su vez aún existen controversias en cuanto a la oportunidad del tratamiento anticoagulante por las posibles complicaciones, las cuales pueden ser limitantes a la hora de tomar una decisión terapéutica. Como es el caso de pacientes con HTP con várices esofágicas, disfunción hepatocítica o hipersplenismo. Las cuales conllevan riesgo de sangrado que deberá valorarse según cada caso particular, así como el uso de medidas adicionales (beta-bloqueantes, *banding* de várices) y en caso de DMPC JAK2 positivos el uso de Hidroxiurea.

Trombosis venosa profunda (TVP) de MMSS:

Estas involucran a las venas subclavias, axilares y braquiales. Son el 5% al 10% de todas las TVP. La mayoría de estas trombosis (70%) se relacionan a catéteres/marcapasos o a cáncer. (27) El 30% restantes son primarias o secundarias a pellizco de las venas axilares o subclavias en la salida del tórax por estructuras osteotendinosas y musculares inducidas por abducción y extensión del brazo (conocido como síndrome de Paget-Schroetter o de esfuerzo). (28,29,30,31) Este tipo de trombosis se ve asociado a esfuerzos reiterados o anomalías anatómicas. También se ha observado en mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica por tecnología reproductiva artificial debido al alto contenido estrogénico en torrente linfático hacia el sector venoso yúgulo-subclavio. (32)

La incidencia anual de las TVP de MMSS, excluyendo las secundarias a catéter es de 2/100.000 individuos.

La presentación clínica en la etapa aguda es similar a la TVP de MMII, con edema (80%), *discomfort* y alteración funcional las cuales aumentan con la abducción del brazo.

Las TVP de MMSS pueden presentar complicaciones a veces muy severas, si bien se consideran menos graves que la de los MMII dado que estas tienen un menor porcentaje de EP (5% vs 12%) y riesgo de recurrencia (1% vs 11%). (29,30,33,34) El síndrome de vena cava superior (SVCS) se ve en un 20% aprox. y se manifiesta con disnea, cefalea, disfagia, dolor en cuello, tos, náuseas y edema facial. Esta complicación en general se asocia a tumores de mediastino con o sin trombosis cava asociada. Otra complicación, tardía, es el síndrome postrombótico (27% a los 2 años), se manifiesta con dolor crónico, edema y pesadez del brazo.

El diagnóstico se confirma con eco doppler en la mayoría de los casos, con una alta sensibilidad y especificidad (78 a 100% y 82 a 100% respectivamente). En caso de sospecha de trombosis del sector yúgulo-subclavio o vena cava superior deben realizarse otras técnicas de imagen, actualmente se recomienda la angioTc o angioRM.

En caso de sospecha de síndrome de salida torácico, por anomalías estructurales osteo-tendinosas o musculares (anomalías de clavícula, músculo escaleno, primera costilla o del ligamento costoclavicular) debe investigarse correctamente.

El riesgo de presentar TVP de MMSS es de 8 veces mayor en pacientes con cáncer y de 18 veces en presencia de catéter, según reportes. (27) A su vez los catéteres del lado izquierdo tienen mayor riesgo (3 veces) que del lado derecho.

La TH se asocia con un aumento de riesgo de TVP de MMSS. Según reportes se ve un aumento del riesgo de 3 a 5 veces con la presencia de G20210A o FVL para TVP de MSS primarias y secundarias, respectivamente. (31,32) Este riesgo aumenta aún más si se asocia a uso de ACO. (36,37) La tasa de recurrencia se ve aumentada frente a la presencia de trombofilia y el uso de ACO de 9 veces para el FVL y de 14 veces para la mutación G20210A. (29)

El tratamiento de las TVP de los MMSS es similar al de MMII. Aún no está bien establecida la duración del tratamiento, ni la modalidad (heparinas vs trombólisis por catéter). Por analogía se plantea como tratamiento inicial estándar el uso de Heparinas seguido de AVK oral. En caso de un único episodio de TVP de MMSS en presencia de factor de riesgo transitorio se recomienda anticoagulación por al menos 3 meses y en caso de presencia de TH por un plazo de 6 a 12 meses. (29,30,33,38)

En suma: Las trombosis venosas de MMSS, del sector esplácnico y de venas cerebrales si bien son infrecuentes cobran importancia clínica por las complicaciones a las que están expuestas. El diagnóstico en los últimos años ha progresado gracias a las nuevas técnicas de imagen y a la alta sospecha clínica. El diagnóstico precoz y la rápida instauración del tratamiento anticoagulante en este tipo de trombosis es muy importante para disminuir la morbi-mortalidad. El desarrollo en el conocimiento de factores de riesgo como las trombofilias y la mutación del gen JAK2, entre otros ha sido de gran importancia diagnóstica. Aún faltan estudios randomizados y controlados de gran número de pacientes para definir la duración óptima del tratamiento según cada caso particular. Por el momento las recomendaciones terapéuticas en este tipo de trombosis se basan en estudios observacionales y opinión de expertos, los cuales recomiendan anticoagulación a largo plazo para pacientes con trombosis inexplicadas, con trombofilias de alto riesgo o combinadas, asociados a DMPC o trombosis recurrentes.

Bibliografía:

- 1) Martinelli I, Unusual forms os venous thrombosis and thrombophilia. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; 32:343-345.
- 2) Lussana F et al. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. Semin Thromb Haemost. 2007; 33:582-587.
- 3) Martinelli I et al. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper extremity veins. A narrative review. Thromb Haemost 2010,103(6):1136-44.

- 4) Ferro JM et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. *Stroke* 2004;35:664-670.
- 5) Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *NEJM* 2005;352:1791-1798.
- 6) Dentalli F et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006; 108:1129-1134.
- 7) Stam J et al. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane* 2002;4:CD002005.
- 8) Martinelli I et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *NEJM* 1998;338:1793-1797.
- 9) Martinelli I et al. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 102:1363-1366.
- 10) Dentalli F et al. Thrombophilia abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-2773.
- 11) Mashur F et al. Treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Front Neurol Sci.*2008;23:132-143.
- 12) Ferro JM et al. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:126-137.
- 13) Einhaupl KM et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- 14) de Bruijn SF et al. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with LMWH for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
- 15) Albers GW et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-338S.
- 16) Einhaupl K et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006;13:553-559.
- 17) De Stefano V et al. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med* 2010;5(6):487-94.
- 18) Janssen HL et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel, *J Hepatol.* 2003;38:364-371.
- 19) De Stefano V et al. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 1997;23:411-418.
- 20) James C et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1448.
- 21) Colaizzo D et al. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythaemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007;110:2768-2769.

- 22) Janssen HL et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case control study. *Blood* 2000;96:2364-2368.
- 23) Primignani M et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-608.
- 24) Amitrano L et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2007;192:2464-2470.
- 25) Webster GJ et al. Review article: portal vein thrombosis-new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1-9.
- 26) Sarin SK et al. Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extrahepatic portal vein obstruction. *Liver International* 2006;26:512-519.
- 27) Bernardi et al. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:729-736.
- 28) Martinelli I et al. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126:707-711.
- 29) Martinelli I et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004;110:566-570.
- 30) Prandoni P et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *Br Med J* 2004;329:484-485.
- 31) Blom JW et al. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2471-2478.
- 32) Bauersachs RM et al. The ART behind the clot: solving the mystery. *J Thromb Haemost* 2007;5:438-439.
- 33) Kearon C et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
- 34) Lechner D et al. Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence. *J Thromb Haemost* 2008;6:1269-1274.
- 35) Heron E et al. Hypercoagulable states in primary upper extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:382-386.
- 36) Hendler MF et al. Primary upper extremity deep vein thrombosis: high prevalence of thrombophilic defects. *Am J Haematol* 2004;76:330-337.
- 37) Vaya A et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper extremity deep vein thrombotic risk. *Thromb Haemost* 2003;89:452-457.
- 38) Martinelli I et al. How I treat rare venous thrombosis. *Blood* 2008;112:4818-4823.

- 39) Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010;103:1136-1144.
- 40) Dentalli F et al. Natural history of mesentery venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists. A multi-centre retrospective cohort study, *Thromb Haemost* 2009;102:501-504.
- 41) Sozer S et al. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood* 2009;113:5246-5249.
- 42) Dentalli F et al. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675-682.
- 43) Plessier A et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis; a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2009;51:210-218.