

## STUDIU COMPARATIV AL FACTORILOR ASOCIAȚI TROMBOZEI VENOASE PORTALE LA PACIENȚII CIROTICI CU SAU FĂRĂ HEPATOCARCINOM

Mirela Ionescu, M. Ciocîrlan, V. Stog, M.M. Diculescu  
Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București

**COMPARATIVE STUDY OF CIRRHOTIC PATIENTS AND PORTAL VEIN THROMBOSIS – WITH OR WITHOUT ASSOCIATED HEPATOCARCINOMA (ABSTRACT):** Portal vein thrombosis (PVT) is a dramatic complication which may appear in liver cirrhosis. Our *aim* was to identify the factors associated with PVT in cirrhotic patients without hepatocarcinoma (HCC) in comparison with those with liver cancer. *Methods:* All adult patients with liver cirrhosis and PVT recorded in the database of Elias Hospital between January 2008 and March 2010 were included. We excluded thrombophilic disorders. HCC diagnosis was done according to Barcelona criteria. We included 42 patients with PVT, 28 patients with HCC and 14 patients without. *Results:* Child-Pugh class C was significantly more frequently encountered in HCC patients, 18/28 patients (64.3%) with HCC compared with 2/14 patients (14.3%) without HCC. Alanine amino-transferase (ALT), aspartic amino-transferase (AST) and gamma-glutamyl trans-peptidase (GGT) levels were significantly higher in the HCC group. A history of splenectomy and gallstones were significantly less frequently seen in HCC patients. CLIP score was quite high in our group, with a score of 4 to 6 in 67.9% of cases, with a predicted median survival of 3.2 months, 0% at 2 years. *Conclusion:* Severity of underlying liver cirrhosis and serum enzyme levels are significantly higher in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis associated HCC.

KEY WORDS: PORTAL VEIN THROMBOSIS, CIRRHOSIS, HEPATOCARCINOMA.

Correspondență: Dr. Mirela Ionescu, Spitalul Universitar de Urgență Elias, Bd. Mărăști, Nr. 17, sector 2, București; Tel/Fax 0040213161613; e-mail: mirela\_ciocirlan@yahoo.com\*

### INTRODUCERE

Tromboza de venă portă (TVP) este una din cele mai dramatice complicații ce poate surveni în evoluția cirozelor hepatice, neoplaziilor, a diverselor afecțiuni inflamatorii/infecțioase sau consecutiv unor intervenții chirurgicale. Ciroza hepatică este considerată o afecțiune “predispozantă” de majoritatea autorilor, citându-se o prevalență care variază mult, între 5,2 și 26% [1,2]. Un studiu efectuat la pacienții transplantați hepatic menționează o incidență generală a TVP de 15,7%, dar aceasta este de 34,8% la cei cu hepatocarcinom și doar de 7% la cei cu ciroză hepatică de cauză autoimună [3].

Se consemnează o creștere a incidenței și prevalenței TVP la cirotic în ultimele două decade, probabil datorită creșterii performanței diagnostice, a mijloacelor tehnice non-invasive de detecție: ultrasonografia Doppler, accesul la tomografie computerizată (CT) și rezonanță magnetică nucleară (RMN).

---

\* received date: 14.05.2011

accepted date: 12.07.2011

Apariția TVP la pacienții fără cancer sau o altă condiție clinică favorizantă aparentă ridică suspiciunea unei diateze trombofilice. Ciroza hepatică este considerată de majoritatea autorilor drept un factor local favorizant al trombozei, atunci când sunt excluse afecțiuni hematologice specifice [4-6].

La pacienții cu ciroză hepatică (CH) aspectul clinic în cazul apariției TVP poate varia foarte mult în funcție de prezența/absența concomitentă a hepatocarcinomului (HCC), aceștia din urmă fiind pacienți în general mai gravi, cu funcție hepatică alterată, cu nivelul enzimelor hepatice considerabil mai ridicat. Deși poate părea evident, acest concept nu a fost validat până în prezent, iar confirmarea lui ar duce la o atitudine terapeutică și o evaluare prognostică mai eficientă.

În majoritatea cazurilor, instalarea TVP este asimptomatică, fiind de obicei descoperită fortuit, cu ocazia unei examinări ecografice efectuată în contextul monitorizării obligatorii a acestor pacienți [1,7,8]. Durerile abdominale, hemoragia digestivă, instalarea unei ascite refractare sau febra, pot fi manifestări clinice de debut al TVP la cirotic [9,10].

Ecografia abdominală și examinarea în modul Doppler reprezintă o metodă non-invazivă, repetabilă și ieftină de detecție a TVP [11,12], fiind mai puțin sensibilă în vizualizarea ariilor venoase conexe, splenică și mezenterică superioară [13]. Pentru cazurile dificile sau explorarea celorlalte trunchiuri vasculare putem apela la angiografia de contrast CT sau RMN [1,14-16].

Scopul studiului nostru a fost identificarea factorilor asociați TVP la pacienții cirolici fără hepatocarcinom, în comparație cu cei ce aveau și HCC asociat.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

Am inclus în studiu toți pacienții cirolici internați în perioada Ianuarie 2008 - Martie 2010 în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Elias ce aveau ca diagnostic de internare asociat tromboză de venă portă.

Au fost excluse afecțiunile hematologice specifice. Scorul Child-Pugh a fost folosit pentru evaluarea severității bolii hepatice [17].

Tromboza de venă portă (parțială/totală) sau a ramurilor sale pre/intrahepatice a fost diagnosticată pe baza ecografiei abdominale Doppler și confirmată prin examinare CT sau/și RMN.

Diagnosticul HCC a fost stabilit în conformitate cu criteriile Barcelona, utilizând pentru diagnostic asocierea între una/două examene imagistice diferite ce confirmă o leziune hipervasculară la cirotic (ecografie Doppler, CT, RMN) și creșterea AFP la valori diagnostice [18]. Nici un pacient nu a avut confirmare histologică prin biopsie hepatică. Clasificarea și evaluarea prognostică a HCC a fost făcută cu ajutorul scorului CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [19].

Am căutat asocieri specifice ale mai multor parametri comparând variabile morfologice, biochimice și clinice la pacienții cirolici cu și fără hepatocarcinom asociat. Variabilele numerice și non-numerice au fost comparate pentru cele două grupuri, identificându-le pe acelea care ating semnificația statistică, cu o probabilitate de eroare mai mică de 5% ( $p < 0.05$ ). Pentru variabilele numerice s-a folosit testul U-Mann Whitney, iar testul Fisher s-a utilizat pentru variabilele categorice. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

Colectarea datelor și analizarea lor s-a desfășurat în conformitate cu principiile eticii și confidențialității medicale.

**REZULTATE**

Am inclus 42 de pacienți cu TVP, 28 cu HCC și 14 pacienți fără neoplasm hepatic asociat. Caracteristicile și diferențele între cele două grupuri sunt prezentate în Tabel 1.

Scorul Child C a fost semnificativ mai frecvent întâlnit la grupul de pacienți cu HCC, 18/28 de pacienți (64,3%), comparativ cu 2/14 pacienți (14,3%) în grupul fără HCC.

**Tabel 1**  
Analiza comparativă între cele două grupuri de pacienți, fără HCC și cu HCC asociat.  
NS (ne semnificativ), pt. pts (pacient, pacienți)

Parametrul	Fără HCC	HCC	Valoare p
Număr de pacienți	<b>14</b>	<b>28</b>	
Vârsta (medie, ani)	<b>58.3</b>	<b>64.9</b>	NS
Sex			
- masculin / feminin	<b>5 / 9</b>	<b>17 / 11</b>	NS
Etiologie			
- virală / alcoolică*	<b>10 / 5</b> (1 pt cu ambele)	<b>23 / 9</b> (4 pts cu ambele)	NS
- B / B+D / C / B+C	<b>3 / 2 / 5 / 0</b>	<b>7 / 0 / 15 / 1</b>	NS
- alt virus decât C / C	<b>5 / 5</b>	<b>7 / 16</b>	NS
Scorul Child			
- A+B / C	<b>4+8 / 2</b>	<b>2+8 / 18</b>	<b>0.003</b>
Sindrom hepatorenal	<b>2</b>	<b>1</b>	NS
Clinic			
- encefalopatie hepatică	<b>7</b>	<b>13</b>	NS
Biologic			
- AFP (ng/ml)	<b>47</b>	<b>2480</b>	<b>0.006</b>
- hemoglobina (g/dl)	<b>10.7</b>	<b>11.9</b>	NS
- număr leucocite (/mmc)	<b>9600</b>	<b>7300</b>	NS
- număr trombocite (/mmc)	<b>158000</b>	<b>128000</b>	NS
- INR	<b>1.4</b>	<b>1.3</b>	NS
- bilirubina (mg/dl)	<b>3.1</b>	<b>3.4</b>	NS
- ALT (U/L)	<b>46</b>	<b>85</b>	<b>0.028</b>
- AST (U/L)	<b>70</b>	<b>125</b>	<b>0.013</b>
- GGT (U/L)	<b>111</b>	<b>371</b>	<b>0.013</b>
- Fosfataza alcalină (U/L)	<b>168</b>	<b>217</b>	NS ( <b>0.09</b> )
- colesterol (mg/dl)	<b>144</b>	<b>145</b>	NS
- amoniac seric ( $\mu\text{mol/L}$ )	<b>70</b>	<b>55</b>	NS
Morfologic			
- ascită	<b>8</b>	<b>18</b>	NS
- diametrul venei porte (mm)	<b>16.5</b>	<b>18.3</b>	NS
- diametrul venei splenice (mm)	<b>8.9</b>	<b>9.9</b>	NS
- sunturi intraabdominale	<b>6</b>	<b>17</b>	NS
- istoric de splenectomie	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0.032</b>
- ax lung splină (mm)	<b>156</b>	<b>155</b>	NS
- grosime pereti veziculă biliară (mm)	<b>6</b>	<b>5.4</b>	NS
- litiază biliară veziculară	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>0.008</b>

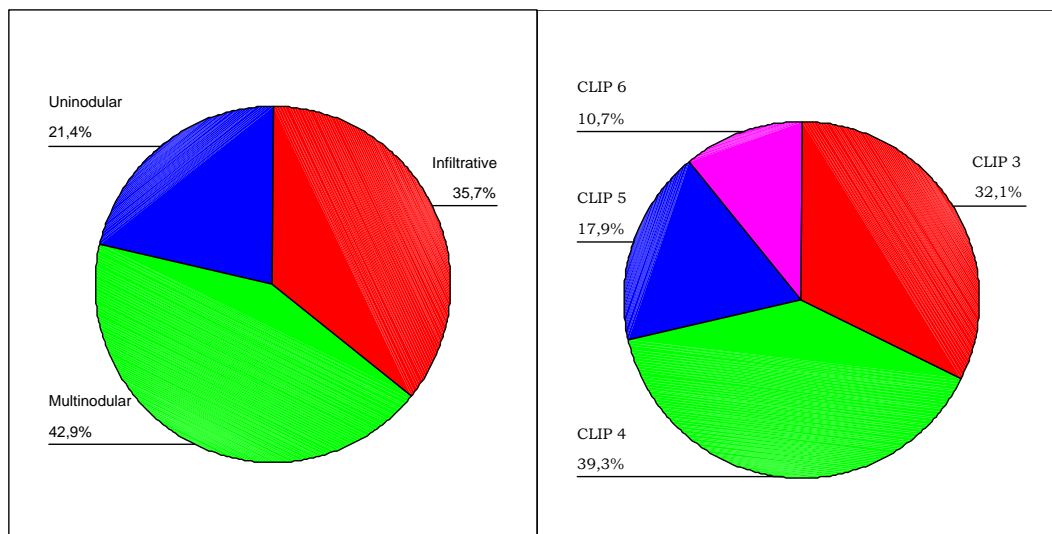
\* Infecția virală și consumul de alcool nu se exclud în ceea ce privește etiologia cirozei; au existat pacienți cu ambii factori implicați.

Așa cum era de prevăzut, valorile AFP au fost semnificativ mai mari la grupul cu HCC. 9/28 de pacienți cu HCC au avut valori ale AFP > 400 ng/ml și nici un pacient din grupul fără HCC nu a avut valori ale AFP > 400 ng/ml.

Aminotransferazele serice (ALT și AST), ca și gammaglutamiltranspeptidaza (GGT) au fost semnificativ mai mari la grupul cu HCC.

Consemnarea splenectomiei și a litiazei biliare veziculare a fost mai puțin întâlnită în grupul de pacienți cu HCC.

Pentru grupul de pacienți cu HCC, distribuția morfologiei hepatice și clasificarea CLIP sunt prezentate în Fig. 1.



**Fig. 1** Aspectul morfologic al ficatului cirotic (stânga) și clasificarea CLIP (dreapta) pentru pacienții din grupul HCC.

Nivelul ALT-lui a fost semnificativ mai mare la cei cu HCC multinodular sau infiltrativ, în comparație cu pacienții cu HCC uninodular (99 vs. 32 U/L,  $p = 0.002$ ), la fel, pentru valorile AST-lui (143 vs. 59 U/L,  $p = 0.004$ ).

## DISCUȚII

Cele două grupuri au fost similare în ceea ce privește vârsta, distribuția pe sexe și etiologia cirozei hepatice. Infecția cu virus hepatitic C (VHC) a fost cea mai frecventă pentru ambele grupuri de pacienți. VHC este considerat de anumiți autori un factor de risc pentru apariția trombozei de venă portă [2,6].

În lucrarea noastră am evidențiat o diferență semnificativă între cele două grupuri de pacienți în ceea ce privește severitatea cirozei hepatice subiacente. Astfel, scorul Child a fost C la 64,3% din pacienții cu cancer de ficat în comparație cu doar 14,3% din cei fără HCC. Datele din literatură sugerează că, în lipsa asocierii TVP, 37,8% din pacienții cu ciroză hepatică ce nu sunt monitorizați ecografic semestrial ating scorul Child C în momentul diagnosticului HCC, în comparație cu numai 12,5% din pacienții ce sunt corect supravegheați ecografic [20]. Conform indicațiilor actuale, apariția HCC la cirotic este monitorizată prin screening ecografic și dozarea AFP semestrial [21].

Când se asociază TVP, 39,1% din pacienții cu ciroză hepatică sunt încadrați în clasa Child C [22].

Astfel, în studiul nostru, severitatea cirozei hepatice a fost mai mare decât cea așteptată conform datelor din literatură pentru pacienții cu HCC, dar mai mică decât cea menționată de alți autori, pentru grupul fără HCC. Acest lucru se poate datora în parte unuia din aspectele care pot fi reproșate studiului de față, și anume a heterogenității grupului de studiu în ceea ce privește momentul diagnosticului HCC.

Am găsit diferențe semnificative între nivelul enzimelor serice: AST, ALT, GGT între cele două grupuri de pacienți, iar nivelul fosfatazei alcaline (ALKP) a fost și el aproape de semnificația statistică. S-a demonstrat anterior că nivele ridicate persistente ale ALT-lui sunt predictive pentru apariția HCC în ciroza hepatică cu VHC [23]; de asemenea s-a demonstrat că valoarea ALT-lui crescută persistent este predictivă pentru apariția HCC cu pattern multinodular [24]. Această ultimă observație este confirmată și de studiul nostru, unde am identificat un nivel mediu al ALT-lui de trei ori mai mare la cei cu HCC multinodular sau infiltrativ decât la pacienții cu HCC uninodular. De asemenea trebuie menționat că o ALKP crescută este predictivă pentru apariția HCC la cei cu ciroză virală C [25].

Nu au existat diferențe semnificative între grupurile HCC și non HCC în ceea ce privește numărul de leucocite, trombocite sau ai parametrilor clasici ai coagulării. Aceștia din urmă nu se modifică semnificativ la pacienții cirofici care dezvoltă TVP [26-28].

De asemenea nu au existat diferențe privind frecvența encefalopatiei hepatice sau a ascitei la cele două grupuri. TVP poate agrava encefalopatia de la stadii asimptomatice la cele simptomatice [29,30], în timp ce aproximativ 42% din pacienți pot dezvolta ascită consecutiv instalării TVP [1].

Prezența șunturilor intraabdominale spontane a fost egal consemnată în cele două grupuri, acestea fiind în același timp expresia condițiilor reologice locale ce predispun la apariția trombozei [31-33].

Splenectomia poate fi o opțiune terapeutică la ciroficii cu hipersplenism, în special în cazurile cu trombocitopenie severă [34]. Pacienții splenectomiți prezintă un risc crescut de tromboză de venă splenică și venă portă [35,36]. Trei dintre pacienții incluși în studiu aveau un istoric de splenectomie, toți aparținând grupului fără HCC. Deși diferența era statistic semnificativă, cele 3 cazuri găsite nu pot fi considerate clinic relevante.

În opinia noastră, identificarea litiazei biliare veziculare ca semnificativ mai frecventă în grupul fără HCC este de asemenea clinic irelevantă.

Grosimea peretelui veziculei biliare peste 8mm a fost menționată anterior într-un studiu al nostru [37] ca fiind predictivă pentru apariția TVP la cirotic, însa, în prezenta lucrare, grosimea medie a peretelui vezical pentru pacienții incluși a fost de 5,4mm. Nu au existat diferențe semnificative ale acestui parametru între cele două grupuri de studiu.

Așa cum ne așteptam, nivelul AFP a fost mai mare în grupul de pacienți cu HCC. S-a demonstrat anterior că nivelul AFP nu este predictiv pentru apariția TVP la pacienții cu ciroză hepatică [37,38].

Scorul CLIP a fost destul de ridicat la pacienții noștri, cu valori între 4 și 6 la 67,9% din cazuri, cu o supraviețuire mediană prezisă de 3,2 luni între 0 și 2 ani [19]. Studiul de față nu a avut ca scop evaluarea supraviețuirii.

## CONCLUZIE

Severitatea cirozei hepatice subjacente și nivelul enzimelor serice sunt semnificativ mai mari la pacienții cu ciroză hepatică și tromboză de venă portă care asociază HCC.

## BIBLIOGRAFIE

1. Fimognari FL, Violi AF. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008; 3(3): 213–218.
2. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16(5): 1195–8.
3. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 798 patients. *Gastroenterology* 1995; 89(2): 279–286.
4. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(11): 2464–2470.
5. Chawla Y, Dhiman RK. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(3): 270–281.
6. Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 34.
7. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1998; 100(1): 160–167.
8. Violi F, Ferro D, Basili S. Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. *BMJ* 1999; 309(6949): 239–40.
9. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736–741.
10. Romero-Gomez M, Gutierrez-Tous R, Delgado-Mije D. Anticoagulant therapy for recent portal vein thrombosis in a patient with liver cirrhosis suffering from variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 122(7): 2095.
11. Subramanyam BR, Balthazar EJ, Lefleur RS. Portal venous thrombosis: correlative analysis of sonography, CT, and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004; 79(10): 773–776.
12. Johansen K, Paun M. Duplex ultrasonography of the portal vein. *Surg Clin North Am* 1999; 70: 181–190.
13. Alpern MB, Rubin JM, Williams DM. Porta hepatis: duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology* 1997; 162: 53–56.
14. Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C. Sonographic features of portal vein thrombosis. *AJR Am Roentgenol* 1995; 144: 749–52.
15. Okumura A, Watanabe Y, Dohke M. Contrast enhanced three dimensional MR portography. *Radiographics* 1999; 19: 973–87.
16. Glockner JF, Forauer AR, Solomon H. Three dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1447–1453.
17. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973; 60(8): 646–649.
18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001; 35(3): 421–430.
19. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28(3): 751–755.
20. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García-Bengoechea M, Esandi P, Arriola A, Beguiristain A, Ruiz I, Garmendia G, Orcolaga R, Alustiza JM. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options? *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(8): 484–488.
21. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, Jackson S, Ryder S, Price A, Stein K. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11(34): 1–206.

22. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40(5): 736-741.
23. Miyakawa K, Tarao K, Ohshige K, Morinaga S, Ohkawa S, Okamoto N, Shibuya A, Adachi S, Miura Y, Fujiyama S, Miyase S, Tomita K. High serum alanine aminotransferase levels for the first three successive year can predict very high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child Stage A HCV-associated liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(11): 1340–1348.
24. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Tamai S, Miyakawa K, Takakura H, Endo O, Yoshitsugu M, Watanabe N, Matsuzaki S. Close association between high serum alanine aminotransferase levels and multicentric hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 2002; 94(6): 1787–1795.
25. Salgado Ordóñez F, Gavilán Carrasco JC, Bermúdez Recio FJ, Rivera Jiménez A, González Santos P, Fuentes López T. Incidence and natural history of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rev Clin Esp.* 2000; 200(7): 360-366.
26. Weber A, Kbrebs S, Lenhardt C. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2009; 39(9): 882-887.
27. Zhang D, Hao J, Zang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(1): 116-121.
28. Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009; 51(4): 682-689.
29. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4): 885-890.
30. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004; 19: 241-251.
31. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, Denninger MH, Sauvanet A, Valla D, Durand F. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005; 54(5): 691-697.
32. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, Mantry P, Bozorgzadeh A, Abt P, Khorana AA. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res.* 2008; 122(3): 299-306.
33. Ögren 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 23796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12(13): 2115-2119.
34. Popa M, Vasilescu C. Minimally invasive splenectomy for thrombocytopenia associated with liver cirrhosis. *Chirurgia* 2010; 105(1): 15-20.
35. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Br J Surg.* 2010; 97(6): 910-916.
36. Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EAM, Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention – an unresolved issue. *Haematologica* 2008; 10: 3324.
37. Ciocirlan ME, Ciocirlan M, Diculescu MM. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. How can we predict it? *Maedica – a Journal of Clinical Medicine* 2006; 1(2): 5-10.
38. Plessier A, Darwish Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Heller J, et al. A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis (PVT): Results from the European network for vascular disorders of the liver (en-vie). *Hepatology.* 2007; 46: 310A.