

## Trombose venosa portal e esplênica e pancreatite aguda

Portal and splenic venous thrombosis and acute pancreatitis

Vitorino Modesto Santos<sup>1</sup>, Francisca Germanya Morais Borges Viana<sup>2</sup>, Priscilla Souza Faria<sup>2</sup>,  
Viviane Vieira Passini Soares<sup>2</sup>, Mayza Lemes Duarte<sup>2</sup>, Uadson Silva Barreto<sup>2</sup>

### Resumo

Relata-se o caso de um jovem com trombose venosa portal e esplênica e pancreatite aguda. Queixava dor epigástrica e no andar superior esquerdo do abdome, náuseas e vômitos. Exames laboratoriais mostraram leucocitose, níveis elevados de creatinofosforoquinase, de transaminases e de marcadores inflamatórios; amilase, lipase e triglicérides estavam normais. Tomografia computadorizada do abdome com contraste revelou aumento difuso do pâncreas e acentuação da densidade dos planos gordurosos adjacentes, consistente pancreatite aguda; além disso, não houve opacificação das veias porta e esplênica indicando trombose aguda. Nesse caso, o diagnóstico de pancreatite teve como base dois dos três critérios clássicos – dor típica no abdome superior e imagem clássica de tomografia computadorizada com contraste. A pesquisa de estado trombofílico resultou positiva para as mutações JAK2 V617F e G20210. Comentam-se os níveis normais de enzimas pancreáticos, as trombooses venosas, e a elevação de creatinofosfoquinase no contexto de pancreatite aguda associada com mutações genéticas.

**Palavras-chave:** Trombofilia; mutação G20210A; mutação JAK2 V617F; pancreatite; trombose de veia porta

### Abstract

We report the case of a young man with portal and splenic venous thrombosis and acute pancreatitis. He complained of pain in epigastrium and upper left abdomen, nausea and vomiting. Laboratory tests showed leukocytosis, elevated levels of creatine phosphoroquinase, transaminases and inflammatory markers; amylase, lipase and triglycerides were normal. Computed tomography of the abdomen with contrast revealed diffuse enlargement of the pancreas and accentuation of the density of the adjacent fatty planes, consistent with acute pancreatitis; in addition, there was no opacification of portal and splenic veins indicating acute thrombosis. In this case, the diagnosis of pancreatitis was based on two of the three classic criteria - typical pain in the upper abdomen and

1. Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA

2. Médicos Residente de Clínica Médica do HFA

E-mail do primeiro autor: vitorinomodesto@gmail.com

Recebido em 01/03/2017

Aceito, após revisão, em 01/04/2017

the classic image of computed tomography with contrast. Thrombophilic state screening was positive for JAK2 V617F and G20210 mutations. Normal levels of pancreatic enzymes, venous thromboses, and elevated creatine phosphokinase in the context of acute pancreatitis associated with genetic mutations are commented.

**Keywords:** Thrombophilia; G20210A mutation; JAK2 V617F mutation; pancreatitis; portal vein thrombosis

## Introdução

Pancreatite aguda (PA) é uma das principais causas de abdome agudo exigindo atendimento hospitalar, e a mais frequente doença pancreática que afeta adultos e crianças no mundo.<sup>1,2</sup> Classicamente tem início com dor epigástrica, náuseas e vômitos, e segue curso o clínico com gravidade que varia de leve e autolimitada a gravíssima e que pode ser causadora de óbito.<sup>1-3</sup>

Os sistemas de Ranson e APACHE II são úteis para predizer o prognóstico dos casos de PA; embora esteja em declínio nas últimas décadas, a taxa de mortalidade pode chegar a 36%.<sup>2,3</sup> Entre 4 e 50 por 100 000 da população é a incidência de casos iniciais de PA, anualmente.<sup>2,3</sup> No diagnóstico de PA, exige-se pelo menos dois de três critérios: 1) dor no abdome superior; 2) amilase e lipase mais de 3 vezes acima do limite normal; e 3) imagem de ultrassonografia (US), tomografia computadorizada com contraste (TC), ou ressonância magnética (RM).<sup>2-4</sup> Imagens são obrigatórias se há sintomas clássicos, com dados de laboratório inconclusivos.<sup>4</sup> Complicações locais comuns são insuficiência

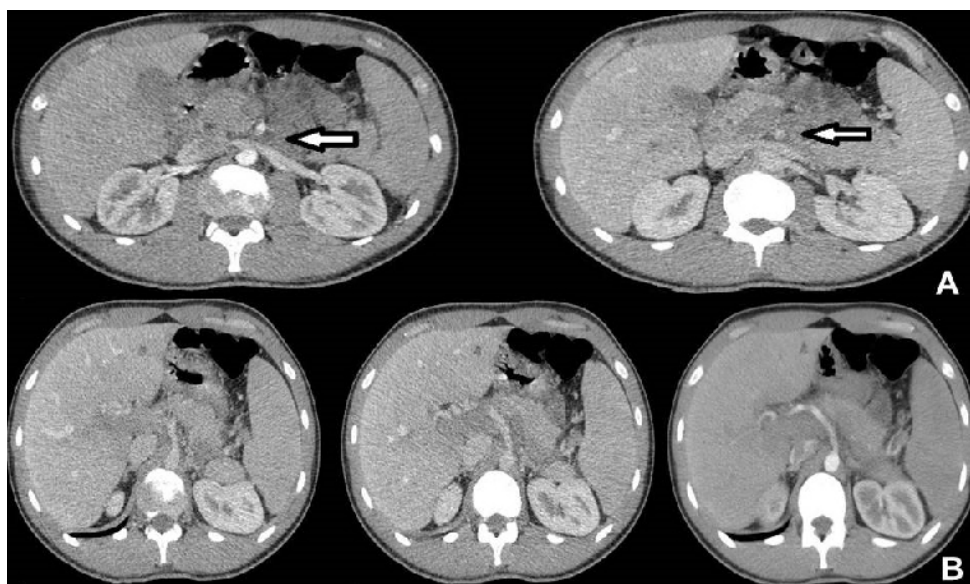
pancreática, necrose, abscesso e pseudocisto; também ocorrem gastroparesia, necrose de alças, e tromboses venosas portal e esplênica.<sup>1,3,4</sup> Em ordem de frequência são acometidas as veias esplênicas (até 67%), portas, e mesentéricas superiores;<sup>1,5</sup> além das tromboses esplâncnicas outra alteração vascular é o pseudoaneurisma.<sup>1</sup> Essas complicações vasculares não são comuns, e ocorrem mais em pacientes com PA grave.<sup>1</sup> O relato visa comentar os níveis de enzimas e associação de PA com tromboses esplâncnicas.

## Relato do caso

Homem pardo de 22 anos, há dois dias iniciou com dor epigástrica irradiando para o andar superior esquerdo do abdome, além de náuseas e vômitos, sem febre e diarreia. Previamente saudável, negou uso de medicações ou drogas ilícitas, alergias, hemotransfusão, etilismo, e tabagismo. Sem antecedentes familiares dignos de nota. Exame físico – IMC: 22,2 kg/m<sup>2</sup>; PA: 120/55 mmHg; FC: 78 bpm; FR: 14 irpm; temperatura: 37,3°C; abdome doloroso à

palpação profunda no epigástrio e quadrante superior esquerdo sem irritação peritoneal nem visceromegalias ou massas palpáveis, e com ruídos peristálticos normais; sopro sistólico no foco aórtico (2+) irradiando para o precórdio. O ecocardiograma não revelou alterações. Exames laboratoriais mostraram leucocitose, elevação de creatinofosforquinase (CFQ), de transaminases e de marcadores inflamatórios;

mas enzimas pancreáticas, canaliculares hepáticas, e triglicérides normais. A TC de abdome (Figura 1) mostrou discreto aumento difuso do pâncreas associado com acentuação da densidade dos planos gordurosos adjacentes, consistente com diagnóstico de PA (Balthazar C); também foi notada a ausência de opacificação das veias porta e esplênica na fase portal, indicando trombose aguda.



**Figura 1.** TC de abdome com contraste. **A:** Discreto aumento difuso do pâncreas associado com aumento da densidade de planos gordurosos adjacentes (setas), sem a presença de necrose; e **B:** Ausência de opacificação das veias porta e esplênica na fase portal do contraste, em virtude de trombose venosa recente (caracterizada pela falta de circulação colateral).

Além do diagnóstico de pancreatite aguda com base em dois dos três critérios clássicos (dor abdominal típica e imagem tomográfica característica), o caso se enquadrava na hipótese de trombofilia.

Mantido inicialmente em dieta zero e com analgesia adequada, foi iniciada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (1 mg/kg cada 12 horas). A ultrassonografia de abdome com *doppler* foi

realizada no terceiro dia de admissão, e se confirmou a hipótese diagnóstica de trombose venosa. Manteve-se a enoxaparina e foi iniciado o esquema de cumarínico para controlar o INR entre 2,0 e 3,0. Foram negativos os resultados de testes para hepatite A, citomegalovírus, Epstein-Barr e HIV. Pesquisas de alterações genéticas foram realizadas para a investigação de estado hipercoagulável. Houve positividade (2,8%) para a mutação V617F do gene JAK-2; além disso, foi detectada mutação G20210A do gene da protrombina, condições que configuram o duplo risco para ocorrência de eventos trombóticos. As pesquisas de hemoglobinúria paroxística noturna e do fator V de Leiden foram negativas. Evoluiu bem durante a internação, respondendo a analgesia, dieta restritiva e hidratação. Teve alta com orientação para o acompanhamento de gastroenterologista e de hematologista, e complementação do painel de exames para investigação de trombofilias, incluindo proteínas C e S, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, antitrombina e homocisteína plasmática. Também foi solicitada a realização de biópsia de medula óssea para descartar doença mieloproliferativa crônica, e essa conduta foi claramente explicitada ao paciente. Entretanto, ele não compareceu às consultas ambulatoriais com a alegação de dificuldades financeiras.

## Discussão

O paciente jovem aqui descrito teve o diagnóstico de PA firmado com base em dois critérios - quadro clínico típico e imagens de exames abdominais característicos de PA (Balthazar C).<sup>2-4</sup> Controles laboratoriais confirmaram a persistência de resultados normais de amilase e lipase. Níveis séricos normais de enzimas pancreáticas podem ser observados em pacientes com PA, fenômeno que pode influir no índice de suspeita clínica e dificultar o diagnóstico precoce.<sup>2</sup> No entanto, níveis normais de lipase são menos comuns que de amilase em casos de PA; portanto, são poucos os relatos de PA com evidência clínica e radiológica e a lipase normal.<sup>2</sup> Etiologias de PA incluem: litíase biliar, álcool, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, disfunção do esfíncter de Oddi, obstrução da ampola de Vater ou do ducto pancreático, gravidez, iatrogenia, efeito de drogas, trauma abdominal, pâncreas divisum, autoimune, e idiopática.<sup>2,3</sup> Exames de imagem confirmaram a presença de trombozes venosas esplênica e portal nesse caso, e, como se tratava de trombose aguda, a presença de circulação colateral não foi evidenciada.<sup>6</sup> São tipos de trombose portal: 1) maligna (câncer gastrointestinal, hepatobiliar, ou pancreático; 2) hepatopatia crônica (cirrose com hipertensão portal; e 3) não-maligna, e não-cirrótica.<sup>7</sup> Essas trombozes são provavelmente subestimadas do ponto vista

clínico, já que sua incidência passa de 1% em séries de necropsias consecutivas e de 1,74% em estudos utilizando TC.<sup>7</sup> Ahmed et al. encontraram trombose venosa isolada com as seguintes frequências: esplênica (41,66%), portal (16,66%) e mesentérica superior (8,33%); enquanto a concomitância de esplênica e portal foi 25%, e a de mesentérica superior com esplênica ou portal foi 4,1%.<sup>1</sup> Harris et al. descreveram trombozes de veias esplâncicas em 1,8% dos pacientes com PA; e não encontraram diferença significativa na taxa de recanalização com uso de anticoagulantes.<sup>5</sup> Na utilização desses medicamentos deve-se considerar o aumento do risco de sangramentos; além disso, medidas invasivas devem ser reservadas para casos analisados individualmente.<sup>8</sup> Os mecanismos causais das trombozes representam a tríade de Virchow – redução do fluxo portal, lesão vascular endotelial, e hipercoagulabilidade.<sup>1,7,9</sup> É importante salientar que trombofilia tem sido constatada em aproximadamente 60% dos casos de trombose portal.<sup>7,10</sup> Assim, causas gerais de estados hipercoaguláveis só devem ser descartadas após investigação.

No presente relato, o paciente é portador da mutação JAK2V617F e da mutação G20210A do gene da protrombina, que constituem duplo risco do fenômeno trombótico que aconteceu.<sup>6,8,10</sup> A mutação G20210A pode estar associada à trombose

portal de 3,2-22% em séries de casos;<sup>10</sup> e a mutação JAK2V617F tem sido descrita em 17–35% pacientes com essa trombose venosa.<sup>9</sup> É importante citar que a mutação é critério diagnóstico maior de doença mieloproliferativa,<sup>68</sup> e a identificação como um fator etiológico de trombozes portais tem aumentado em até 20%.<sup>9</sup> Preocupação adicional a respeito de doenças mieloproliferativas nesse cenário é o fato de a policitemia vera e a trombocitemia primária estarem associadas a 30-40% dessas trombozes.<sup>6,8</sup> Como no presente relato, em quase 50% dos casos há dois fatores de risco para trombose.<sup>8</sup> Concordante com os achados desse estudo de caso, existem registros de várias descrições de trombose venosa esplênica e portal associadas com as mutações JAK2V617F e G20210A.<sup>6,8,10</sup> Além de trombose portal, a mutação G20210A é relatada em trombose venosa mesentérica.<sup>10</sup> Como no presente relato, em quase 50% dos casos há dois fatores de risco para trombose.<sup>8</sup> Nosso paciente apresentou títulos muito elevados de CFQ, variando entre 1.279 e 7.099 UI/L. Digno de nota é que elevações mais de 20 vezes acima do limite superior de CFQ (190 UI/L) foram encontrados em indivíduos com PA e sem qualquer evidência de injúria muscular.<sup>11,12</sup> Nesses casos os níveis da fração MB foram menores que 5% da atividade total de CFQ; achados que parecem indicar uma relação fisiopatológica

entre PA e elevação da enzima.<sup>11,12</sup> Tromboses venosas abdominais em geral tem etiologia multifatorial e são de difícil manejo.<sup>6-8</sup>

Embora com as limitações inerentes a um simples estudo de caso, os dados poderiam servir de estímulo para futuros estudos sobre eventual fenômeno fisiopatológico relacionando mutações genéticas, trombose venosa, elevação de CFQ, e amilase e lipase normais no contexto de PA.

#### Referências

1. Ahmed M, Aziz MU, Mansoor MA, Anwar S. Vascular complications in cases of acute pancreatitis - CT scan based study. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(8):977-89.
2. Shah AM, Eddi R, Kothari ST, Maksoud C, DiGiacomo WS, Baddoura W. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP.* 2010;11(4):369-72.
3. Huang J, Qu HP, Zheng YF, Song XW, Li L, Xu ZW, et al. The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016; 15(3): 310-315.
4. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Arora A. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(1):16-23.
5. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas.* 2013;42(8):1251-4.
6. Sabol TP, Molina M2, Wu GY. Thrombotic venous diseases of the liver. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(3):189-94.
7. Trebicka J, Strassburg CP. Etiology and complications of portal vein thrombosis. *Viszeralmedizin.* 2014;30(6):375-80.
8. Leebeek FW, Smalberg JH, Janssen HL. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. *Neth J Med.* 2012;70(9):400-5.
9. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):22-40.
10. Calvo Romero JM. [Portal and mesenteric vein thrombosis associated to a prothrombin gene mutation]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(4):245-6.
11. Karachaliou I, Papadopoulou K, Karachalios G, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Charalabopoulos K. An increase in creatine kinase secondary to acute pancreatitis: a case report. *Int J Clin Pract Suppl.* 2005;(147):40-2.
12. Randeve HS, Bolodeoku J, Mikhailidis DP, Winder AD, Press M. Elevated serum creatine kinase activity in a patient with acute pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 1999;53(6):482-3.