

Portalna hipertenzija

Portal hypertension

Manfred Mervic*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 3: 114–117

Ključne besede: portalna hipertenzija, varikozna krvavitev

Key words: portal hypertension, variceal bleeding

IZVLEČEK

Portalna hipertenzija je klinični sindrom, ki nastane zaradi trajno zvišanega tlačnega portosistemskega gradienta. Jetrna ciroza je daleč najpogostejši vzrok portalne hipertenzije. Nastanek varic v prebavilih in varikozna krvavitev so najhujše posledice portalne hipertenzije. Zdravljenje varikozne krvavitve in preprečevanje ponovne krvavitve je različno glede na stopnjo jetrne ciroze in njenih komplikacij. Pred nastankom varic je ukrepanje usmerjeno predvsem v etiološki vzrok nastanka jetrne ciroze, spremembi življenjskega sloga in izogibanju uživanja alkoholnih pijač. Varikozno krvavitev pri bolnikih s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki še niso krvaveli preprečujemo z neselektivnimi beta blokatorji vključno s karvediolom ali endoskopsko ligacijo varic. Bolnike, ki so že krvaveli iz varic pa vedno zdravimo s kombinacijo neselektivnih beta blokatorjev in endoskopske ligacije varic.

ABSTRACT

Portal hypertension is a clinical syndrome that is defined by increase in portosystemic pressure gradient in any portion of the portal system. Liver cirrhosis is by far the most common cause of portal hypertension. Complications are mainly driven by an increase of hepatic vein pressure gradient (HVPG) to values ≥ 10 mmHg, defining the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH). Before CSPH, the treatment is limited to etiologic treatment of cirrhosis and healthy life style; avoidance or correction of obesity, viral elimination, and alcohol abstinence.

When CSPH is present, the aim of treatment is preventing clinical decompensation, development of ascites, variceal bleeding and hepatic encephalopathy. Treatment is based on the same principles. General therapy includes treating the cause of cirrhosis, lifestyle modification and avoiding alcohol. If varices are present, specific long term treatment is based on the use of nonselective beta blockers, including carvedilol and endoscopic variceal ligation. In decompensated patients, the goal is to prevent further bleeding if the only manifestation of decompensation was a bleeding episode but to prevent liver transplantation and death in the common scenario where patients have manifested first nonbleeding complications. After control of

*mag. Manfred Mervic, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: mervic@gmail.com

hemorrhage, prevention of recurrent hemorrhage is based on the use of nonselective beta blockers plus endoscopic variceal ligation. Recurrence should be treated with TIPS.

UVOD

Portalna hipertenzija je klinični sindrom, ki nastane zaradi zvišanega tlačnega gradienta med portalno veno in spodnjo veno kavo, Razliko v tlakih imenujemo portalni tlačni gradient. Normalni portalni tlačni gradient je 1–5 mm Hg. Če je gradient 6 mm Hg ali več govorimo o portalni hipertenziji. Zapleti povezani s portalno hipertenzijo so glavni vzrok smrti ali potrebe po transplantaciji jeter pri bolnikih z jetrno cirozo. Bolniki pri katerih portalni tlačni gradient ne dosega vrednosti 10 mm Hg nimajo kliničnih zapletov in imajo blago oz. subklinično portalno hipertenzijo. Takrat, ko vrednost portalnega tlačnega gradienta doseže ali preseže vrednost 10 mm Hg govorimo o klinično pomembni portalni hipertenziji. Pojavijo se zapleti kot so portosistemske kolaterale, varice požiralnika in želodca, krvavitev iz varic ali portalne hipertenzivne gastropatije in enteropatije, hiperdinamični sindrom, hepatična encefalopatija, ascites, sponani bakterijski peritonitis, splenomegalija, hipersplenizem, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonarni sindrom in portalna holangiopatija. Pojav klinični pomembne portalne hipertenzije napoveduje dekompenzacijo jetrne ciroze in povečano tveganje nastanka hepatoceličnega karcinoma. Vrednost portalnega gradienta nad 12 mm Hg označujemo kot hudo portalno hipertenzijo. Umrljivost in pojav zapletov zaradi klinično pomembne portalne hipertenzije lahko preprečimo z ukrepi, ki zmanjšujejo portalni tlačni gradient pod 10–12 mm Hg.

Jetrna ciroza je daleč najpogostejši vzrok portalne hipertenzije. Kar 90 % bolnikov s portalno hipertenzijo ima cirozo jeter. Manj pogosti vzroki pa so necirotična fibroza jeter, tromboza portalne vene, obstrukcija jetrnih ven, policistična bolezen jeter, jetrne metastaze, konstrikivni perikarditis.

PATOFIZIOLOGIJA PORTALNE HIPERTENZIJE

Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se zaradi povečanega upora krvi v žilju pred, v ali za jetri poveča gradient portosistemskega tlaka. Glede na anatomsko lokalizacijo patološkega dogajanja, ki je vzrok povečanju upora, delimo portalno hipertenzijo na prehepatično, hepatično in posthepatično. Portosistemski tlačni gradient določimo z vensko kateterizacijo. Izmerimo prosti tlak v jetrnih venah (Free Hepatic Venous Pressure - FHVP) in zagozditveni tlak v jetrnih venah (Wedged Hepatic Venous Pressure - WHVP). Gradient tlaka jetrnih ven (Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) je enak portalnemu tlačnemu gradientu. To velja pri difuzni parenhimski jetrni bolezni, kot je ciroza. Pri prehepatični ali presinusoidalni portalni hipertenziji pa je zagozditveni tlak in HVPG normalen. Ascites in hepatična encefalopatija sta pogosta zapleta pri sinusoidalni in postsinusoidalni portalni hipertenziji, medtem ko se pri presinusoidalni portalni hipertenziji pojavljata redkeje. Izolirane varice fundusa želodca se značilno pojavljajo pri postsinusoidalni portalni hipertenziji zaradi tromboze portalne vene. Pri zdravih ljudeh je HVPG < 5 mm Hg, o portalni hipertenziji pa govorimo, ko se poveča nad to vrednost. Klinično pomembna postane portalna hipertenzija, ko je HPV > 10 mm Hg, ker se pri takšni vrednosti začno pojavljati zapleti. HVPG > 10 mm Hg napoveduje nastanek varic požiralnika in želodca in dekompenzacijo jetrne ciroze. Krvavitev iz varic požiralnika ali želodca je najpomembnejši zaplet portalne hipertenzije. Diagnostična metoda izbire za odkrivanje varic je ezofagogastroduodenoskopija. Neinvazivne preiskave so prehodna elastografija jeter, CT požiralnika, slikanje požiralnika in želodca s kapsulo, določanje razmerja med številom trombocitov in velikostjo vranice.

TERAPEVTSKI UKREPI PRI BOLNIKIH S PORTALNI HIPERTENZIJO ZARADI JETRNE CIROZE

Bolnike s portalno hipertenzijo zaradi jetrne ciroze obravnavamo glede na stopnjo napredovale bolezni od začetne asimptomatske faze brez zapletov portalne hipertenzije z dobro prognozo, pa do dekompenzirane bolezni z zapleti. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo so asimptomatski in njihova srednja doba preživetja je več kot 12 let. Na drugi strani imajo tisti z dekompenzirano boleznijo in zapleti srednje preživetje manj kot 2 leti.

1. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo

Ker se varice požiralnika in želodca pojavijo tudi pri bolnikih s hudo fibrozo jeter in ne samo pri potrjeni jetrni cirozi, uporabljamo tudi termin kompenzirana napredovala kronična jetrna bolezen. Diagnozo lahko postavimo z prehodno elastografijo, če pri dveh ločenih preiskavah ugotovimo vrednosti 15 ali več kPa. Prevalenca varic požiralnika ali želodca je 30–40 %, od teh pa jih ima le 10–20 % varice z visokim tveganjem za krvavitev. To so srednje velike in velike varice ali majhne z rdečimi znamenji. Verjetnost krvavitve pri teh je 15 % v enem letu.

Vse bolnike s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo moramo ob postavitvi diagnoze napotiti na gastrokopijo za potrditev prisotnosti varic. Izjema so tisti z izmerjeno prehodno elastografijo pod 20 kPa in številom trombocitov nad 150000/mm³. Če varic ne ugotovimo, so potrebne kontrole na dve oz. tri leta.

2. Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo brez varic

Bolniki so povsem asimptomatski in nimajo varic ali drugih zapletov. Verjetnost dekompenzacije v naslednjih 5 letih je malo verjetna. Cilj zdravljenja je torej preprečevanje nastanka klinično pomembne portalne

hipertenzije in pojav zapletov. Odpravljati in zdraviti moramo vzroke nastanka jetrne ciroze, bolnike spodbujati k zdravemu življenjskemu slogu, abstinenca alkoholnih pijač ne glede na etiologijo ciroze, odpravi oz. preprečevanju debelosti. Če je vzrok virusni hepatitis, zdravimo okužbo. Zdravljenje z neselektivnimi beta blokatorji (NBB) za preprečitev nastanka varic zaenkrat ni priporočeno. Prognoza bolnikov je odlična.

Bolniki s kompenzirano jetrno cirozo oz. kompenzirano napredovalo kronično jetrno boleznijo in varicami

Bolniki imajo že klinično pomembno portalno hipertenzijo. Cilj zdravljenja je preprečitev prve varikozne krvavitve. Še bolj pomembno je preprečevanje dekompenzacije jetrne ciroze. HVPG znižujemo z NBB ali karvediolom. Zmanjšanje HVPG za več kot 10 % z NBB je povezano ne samo nižjo incidenco prve varikozne krvavitve ampak tudi z nižjo incidenco ascitesa in nižjo umrljivostjo. Odmerjanje NBB je pri bolnikih individualno. Zdravljenje začnemo z odmerkom propranolola 2 x 20 mg in ga nato zvišujemo do odmerka, ki ga bolnik še prenaša oz. do srčne frekvence v mirovanju 50–55 utripov na minuto. Karvediol uvajamo sprva v odmerku 2 x 6,25 mg, običajni odmerek pa je 2 x 12,5 mg. Če bolniki ne prenašajo zdravljenja z NBB ali pa je zdravljenje kontraindicirano, napravimo bolnikom s srednjimi in velikimi varicami endoskopsko ligacijo varic požiralnika ali endoskopsko eradikacijo varic želodca s tkivnim adhezivom.

3. Bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo

Prognoza bolnikov z jetrno cirozo se izrazito poslabša po prvi dekompenzaciji bolezni. Ker imajo vsi bolniki z dekompenzirano jetrno cirozo klinično pomembno portalno hipertenzijo, jih moramo endoskopirati takoj ob postavitvi diagnoze. Varice požiralnika ali želodca ima velika večina teh bolnikov. Če še niso krvaveli iz varic, potrebujejo preventivno zdravljenje varikozne krvavitve. Zdravimo vse bolnike z varicami z visokim tveganjem za krvavitev. To so srednje velike in velike varice ter majhne z rdečimi znamenji. Če ima bolnik Child C jetrno cirozo ga zdravimo ne glede na velikost

varic. Odmerjanje NBB je pri bolnikih individualno. Zdravljenje začnemo z odmerkom propranolola 2 x 20 mg in ga nato zvišujemo do odmerka, ki ga bolnik še prenaša oz. do srčne frekvence v mirovanju 50–55 utripov na minuto. Karvediol uvajamo sprva v odmerku 2 x 6,25 mg, običajni odmerek pa je 2 x 12,5 mg. Če bolniki ne prenašajo zdravljenja z NBB ali pa je zdravljenje kontraindicirano, napravimo bolnikom s srednjimi in velikimi varicami endoskopsko ligacijo varic požiralnika ali endoskopsko eradikacijo varic želodca s tkivnim adhezivom. Bolnikom z ascitesom, ledvično okvaro in hiponatremijo uvajamo NBB preventivno, končni odmerek pa je navadno nižji. V primeru poslabšanja stanja zdravljenje tudi začasno ali trajno prekinemo. Zdravljenje s karvedoilom pri teh bolnikih ni primerno.

4. Bolniki z jetrno cirozo, ki so v preteklosti krvaveli iz varic

Bolniki, ki so že krvaveli iz varic požiralnika ali želodca imajo 60 % verjetnost ponovne krvavitve v prvem letu. Zaradi visoke verjetnosti ponovne krvavitve, je zdravljenje pri teh bolj agresivno in sicer s kombinacijo NBB in endoskopske ligacije varic. NBB zmanjšajo relativno tveganje za ponovno krvavitve za 40 % in povečajo dveletno preživetje za 20 %. Sekundarno preprečijo uvajamo takoj po končanem zdravljenju akutne varikozne krvavitve. Pri bolnikih, ki na prenašajo NBB ali so ti kontraindicirani napravimo samo ELV. Bolnike, ki so krvaveli iz varic želodca zdravimo z endoskopskim injiciranjem tkivnih adhezivov in z NBB ali z vstavitvijo TIPS. Bolnike, ki so krvaveli iz sluznice pri portalni hipertenzivni gastropatiji, zdravimo z NBB. V primeru neuspeha sekundarne preprečije krvavitve je pri bolnikih s Child A/B jetrno cirozo indicirana vstavitev TIPS ali kirurško zdravljenje, pri bolnikih s Child C jetrno cirozo pa transplantacija jeter oz. vstavitev TIPS do transplantacije.

ZAKLJUČEK

Napredek v razumevanju patofiziologije portalne hipertenzije pri bolnikih z jetrno cirozo je danes pri-

pomogel k občutnemu izboljšanju zdravljenja bolnikov z varikoznimi krvavitvami iz zgornjih prebavil. Umrljivost zaradi varikoznih krvavitev, ki je bila leta 1986 okoli 40 % je danes padla na 15 %. Na zadnjem mednarodnem srečanju lani v Italiji (Baveno VI) so bila sprejeta priporočila individualne obravnave bolnikov s portalno hipertenzijo. Bolnike obravnavamo glede na stopnjo jetrne ciroze in pojava ostalih zapletov (ascites, hepatična encefalopatija, zlatenica).

S presejalno gastrokopijo pri izbranih bolnikih z jetrno cirozo oz. kronično jetrno boleznijo lahko ugotovimo varice požiralnika ali želodca z visokim tveganjem za krvavitve. Z neinvazivnimi preiskavami lahko ugotovimo 20–30 % bolnikov, ki imajo majhno verjetnost varic z visokim tveganjem in pri teh gastrokopija ni potrebna. Vsem, ki imajo varice z visokim tveganjem za krvavitve uvedemo preventivno zdravljenje varikozne krvavitve z NBB ali EVL in pri teh endoskopsko spremljanje ni potrebno. Intervali endoskopskega spremljanja so odvisni od stopnje jetrne okvare. Pri bolnikih s kompenzirano cirozo gastrokopijo ponavljamo na 1–3 leta, pri tistih z dekompenzirano cirozo pa vsako leto. Endoskopsko spremljanje poleg zdravljenja z NBB je potrebno tudi pri vseh bolnikih, ki so že krvaveli iz varic. Izjema so tisti, ki imajo delujoč TIPS.

Literatura

1. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Screening and Surveillance of Varices in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 3565: 30267–2.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–11.
3. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–52.
4. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823–32.
5. Garcia-Tsao G. Beta blockers in cirrhosis: The window reopens. *J Hepatol* 2016; 64: 532
6. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* 2018; 12: 1–10.
7. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310–335.