

Obravnava bolnikov s cirozo jeter in trombozo portalne vene

Management of patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis

Anja Rihtaršič*, Katja Novak, Borut Štabuc
Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana
Gastroenterolog 2022; 3: 6–11

Ključne besede: portalna vena, tromboza, portalna hipertenzija, antikoagulantno zdravljenje

Keywords: portal vein, thrombosis, portal hypertension, anticoagulant therapy

IZVLEČEK

Tromboza portalne vene (TPV) je razmeroma pogost zaplet jetrne ciroze in je vse pogosteje diagnosticirana zaradi skrbnega spremljanja bolnikov ter naprednejših slikovnih tehnik. S pojavnostjo in napredovanjem TPV so povezani številni dejavniki tveganja, najbolj poznana sta stopnja ciroze jeter in portalna hipertenzija z upočasnjem portalnim pretokom. Bolniki s kronično TPV so večinoma brez težav, akutna TPV pa je povezana z bolečino v trebuhu, ascitesom ali krvavitvijo iz varic. Terapevtske možnosti so omejene. Antikoagulacijsko zdravljenje uvedemo predvsem pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev jeter ali pri širjenju tromboze v mezenterično veno. TPV ni več absolutna kontraindikacija za presaditev jeter.

ABSTRACT

Portal vein thrombosis (PVT) is a relatively common complication of liver cirrhosis and is increasingly diagnosed due to careful patient monitoring and more advanced imaging techniques. There are many risk factors associated with the incidence and progression of PVT, the best known being the degree of liver cirrhosis and portal hypertension with the slowed portal flow. Patients with chronic PVT are mostly problem-free, while acute PVT is associated with abdominal pain, ascites, or bleeding from varicose veins. Therapeutic options are limited. Anticoagulant therapy is mainly initiated in patients who are candidates for liver transplantation or in the spread of thrombosis to the mesenteric vein. PVT is no longer an absolute contraindication for liver transplantation.

*Anja Rihtaršič, dr. med.

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

E-pošta: anja.rihtarsic@kclj.si

UVOD

TPV se pogosteje pojavlja pri bolnikih s cirozo jeter (1, 2). Pomeni nastanek tromba (strdka) znotraj glavnega debla portalne vene in/ali leve in desne intrahepatalne portalne veje ter lahko vključuje tudi zgornjo mezenterično ali vranično veno. Tromb povzroči popolno ali delno zaporo žile ter s tem prekine normalen pretok krvi (3, 4).

EPIDEMIOLOGIJA

Glede na splošno populacijo je ocenjena prevalenca TPV 1 %, pri bolnikih z jetrno cirozo 0,6 do 26 %, pri bolnikih s hepatoceličnim rakom (HCC) pa okoli 34 % (1, 3, 5, 6). Ocenjujejo, da je prevalenca TPV podcenjena, saj je diagnostika izolirane intrahepatalne tromboze zahtevna in posledično lahko tudi spregledana. Na pojavnost TPV vpliva stopnja jetrne ciroze in etiologija jetrne bolezni (3). Nonami s sodelavci je v 90. letih opravil študijo 885 bolnikov, ki so imeli opravljeno presaditev jeter. TPV so ugotovili pri 34,8 % bolnikov z jetrno cirozo in HCC, pri 18,1 % z alkoholno jetrno cirozo, 16,4 % s posthepatično B cirozo, 14,3 % z avtoimunsko jetrno cirozo in 14,3 % s kriptogeno jetrno cirozo (7). V zadnjih letih povezujejo s pogostejšo TPV nealkoholni steatohepatitis (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Najbolj poznana dejavnika tveganja za nastanek TPV sta napredovala stopnja ciroze jeter in portalna hipertenzija z upočasnjenim portalnim pretokom. Več študij kaže, da je pretok skozi portalno veno <15 cm/s povezan s povečanim tveganjem za TPV (1). V zadnjih letih povezujejo TPV z debelostjo, metabolnim sindrom, nealkoholni steatohepatitis in kriptogeno jetrno cirozo. Dejavniki tveganja so tudi HCC, regionalna terapija za HCC, vnetne spremembe (npr. holecistitis, pankreatitis, apendicitis), intraabdominalne operacije in transjugularni intrahepatalni portosistemski shunt (TIPS) (1, 3). Morda na nastanek TPV vplivajo mutacije v genu za protrombin (G20210A) in mutacije v genu za faktor V (3). Ayala in sodelavci v raziskavi pri 271 bolnikih ni ugotovil pogostejših

JAK2 mutacij (9). Zaradi tega se razširjeno testiranje za trombofilije pri bolnikih z jetrno cirozo ne priporoča, razen ob pozitivni družinski anamnezi in postavljenemu sumu na podlagi drugih laboratorijskih testov (1, 10).

ETIOPATOGENEZA

Patogeneza TPV je multifaktorska in vključuje vse komponente Virchowove triade. Strdek v žilni svetlini nastane, kadar se poruši ravnotežje med aktiviranimi faktorji strjevanja krvi in njihovimi zaviralci (1). Nastanek strdka dodatno pospešuje poškodba žilnega endotelija in upočasnjen portalni krvni pretok ob portalni hipertenziji (11). Bolniki z jetrno cirozo imajo večje tveganje za nastanek strdkov zaradi znižane vrednosti proteina C in povišane vrednosti faktorja VIII ter von Willebrandovega faktorja. (12). Na hiperkoagulabilnost krvi vpliva tudi povišan nivo bakterijskih lipopolisaharidov (LPS) v portalni krvi, posledica bakterijske translokacije, ki je značilna za bolnike z jetrno cirozo. LPS povezujejo s povečanim nastajanjem trombina, pospešeno aktivacijo trombocitov in poškodbo endotelija portalne vene (1, 5, 12).

KLASIFIKACIJA TROMBOZE PORTALNE VENE

Večina dosedanjih klasifikacij je vključevala:

1. lokacijo tromboze (intrahepatične veje portalne vene, portalna vena, pridružena tromboza vranične ali mezenterične vene),
2. dolžino tromba,
3. delež obstrukcije lumna žil,
4. časovni potek TPV (akutni, kronični).

V letu 2021 so izšla nova priporočila Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (AASLD), ki predlagajo bolj poenoteno klasifikacijo, ki upošteva časovno obdobje, delež zapore portalne vene in odgovor na zdravljenje (Tabela 1) (10).

Tabela 1. Priporočena poenotena klasifikacija tromboze portalne vene, 2021

Opisovalec	Definicija
Časovno obdobje	
Nedavna	TPV, ki je verjetno prisotna < 6 mesecev
Kronična	TPV, ki je prisotna > 6 mesecev
Delež zapore portalne vene	
Popolna obstrukcija	Tromb zajema celotni lumen žile
Delna obstrukcija	Tromb zajema > 50 % lumna žile
Minimalna obstrukcija	Tromb zajema < 50 % lumna žile
Kavernozna transformacija	Področje portoportalni kolateral na mestu PV
Odgovor na zdravljenje	
Progres	Povečanje tromba
Stabilno stanje	Brez sprememb v velikosti tromba
Regres	Zmanjšanje tromba

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika TPV je odvisna od časa nastanka in deleža obstrukcije žile s trombom. Bolniki s kronično trombozo portalne vene so pogosto asimptomatični ali pa navajajo blage in nespecifične simptome (slabost, blaga bolečina v trebuhu, izguba apetita ...). Vodilni simptom akutne ali popolne tromboze portalne vene je bolečina v trebuhu, ascites ali krvavitev iz varic (13). Pridruženi so lahko znaki sistemskega vnetnega odgovora v odsotnosti okužbe. Če se tromb širi tudi v zgornjo mezenterično veno, lahko pride do akutne mezenterialne ishemije. Pri kronični zavori nastane kavernozna transformacija portalne vene, ki poveča tveganje za krvavitev iz varic in portalno holangiopatijo (14). Na trombozo moramo pomisliti vedno, kadar ne najdemo drugega vzroka za jetrno dekompenzacijo (15).

POSTAVITEV DIAGNOZE

TPV običajno postavimo z ultrazvokom (UZ) v kombinaciji z dopplersko preiskavo. Običajno jo ugotovimo med rednim ultrazvočnim pregledom bolnikov z jetrno cirozo v sklopu presejanja za HCC (13, 16). Ultrazvočno je praviloma tromb viden kot hipo ali izo-ehogena snov znotraj žile, kronični tromb je pretežno hiperehogenega izgleda in strukturno organiziran (1, 15). Dopplerska preiskava omogoča določitev hitrosti pretoka v žilah ter prikaže številne manjše žile v anatomskega področju portalne vene, ki predstavljajo 'kavernozno transformacijo' trombozirane vene (znak kronične tromboze). Dejavniki, ki vplivajo na prikaz razširjenosti tromboze v celotnem portalnem venskem sistemu so kakovost UZ aparata, usposobljenost preiskovalca, prisotnost tesnega ascitesa, prekomerna telesna teža preiskovanca in prisotnost plinov v črevesju (1, 13). V primeru nejasnosti UZ izvida opravimo še računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MRI). Preiskavi natančneje prikažeta obseg TPV, morebitno pridruženo trombozo mezenterične ali vranične vene, razvite portosistemske kolaterale, ishemijo črevesa ali maligno obolenje. (1, 16).

VPLIV TROMBOZE PORTALNE VENE NA PRESADITEV JETER

TPV je bila v preteklosti ena izmed kontraindikacij za presaditev jeter (17). V zadnjih desetletjih se z izboljšanjem operativne tehnike v določenih primerih (odvisno od stopnje in lokacije tromboze) naredi uspešna presaditev (18). Prva uspešna presaditev jeter pri bolniku s TPV je bila opravljena leta 1985. TPV je povezana z večjo možnostjo operativnih in pooperativnih zapletov (17). V večini primerov je operativni čas podaljšan, ishemija presadka traja dlje, potrebnih je več transfuzij koncentriranih eritrocitov in verjetnost za re-operacijo je višja. Podaljša se čas obravnave v enoti intenzivne terapije in čas hospitalizacije. Nedavna meta-analiza je pokazala, da je TPV povezana tudi z zgodnjo ponovno trombozo in višjo umrljivostjo bolnikov po presaditvi jeter (10, 19, 20).

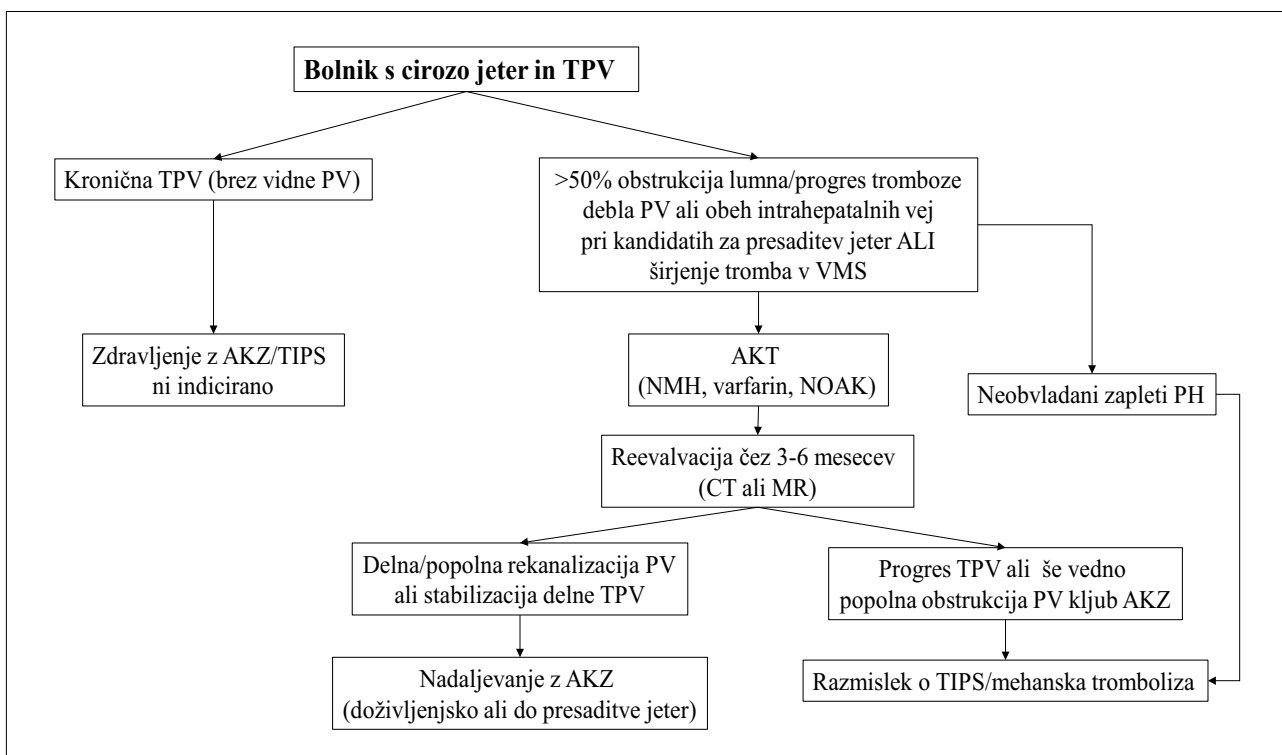
ZDRAVLJENJE

Zdravljenje akutne ali nedavne TPV z antikoagulacijskimi zdravili je potrebno pri bolnikih brez znane ciroze jeter. Z zdravljenjem preprečujemo nastanek kronične TPV z razvojem portalne hipertenzije. Odločitev za zdravljenje TPV pri bolnikih s cirozo jeter je individualna. Čeprav je spontana rekanalizacija TPV mogoča, še posebej pri bolnikih z delno obstrukcijo in kompenzirano cirozo, je večje tveganje za napredovanje tromboze (1). Cilj zdravljenja je rekanalizacija portalne vene in s tem preprečevanje poslabšanja portalne hipertenzije ter preprečevanje širjenja tromboze (10, 11). Zdravljenje ni smiselno pri bolnikih s kronično popolno zaporo portalne vene oziroma kaverno-zno transformacijo na mestu portalne vene (10).

Antikoagulacijsko zdravljenje je indicirano predvsem pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev jeter ali pri širjenju tromboze v mezenterično veno (13). Glede na priporočila ameriškega hepatološkega združenja (AASLD – American Association for the study of Li-

ver Diseases) iz leta 2021, se pri bolnikih, ki imajo ugotovljeno nedavno trombozo intrahepatičnih vej portalne vene ali minimalno (< 50 % lumna) obstrukcijo portalne vene, lahko odločimo za sledenje s slikovno diagnostiko na 3 mesece brez uvedbe terapije. Pri bolnikih z nedavno trombozo, ki zajema > 50 % lumna portalne vene ali zajema mezenterično veno, se priporoča uvedba antikoagulacijske terapije. S tem želimo preprečiti progres tromboze, ki bi ovirala morebitno presaditev jeter (10). Podobna priporočila je v letu 2021 izdalo tudi evropsko hepatološko združenje (EASL – European Association for the Study of the Liver), povzeto v algoritmu (Slika 1). Antikoagulacijsko zdravljenje je načeloma kontraindicirano pri hudi trombocitopeniji (trombociti < 50 x 10⁹/L) (1).

Ghazaleh s sodelavci je objavil meta-analizo 9 študij, ki je pokazala, da je pri statistično značilno višjem deležu bolnikov, ki so zaradi TPV prejeli antikoagulacijsko zdravljenje (NMH ali varfarin), prišlo do rekanalizacije portalne vene v primerjavi s skupino bolnikov brez antikoagulacijske terapije (65,2 % vs.



Slika 1. Algoritem obravnave bolnikov s trombozo portalne vene. TPV: tromboza portalne vene; PV: portalna vena; AKT: antikoagulacijsko zdravljenje; TIPS: transjugularni intrahepatični portosistemski shunt; VMS: vena mezenterika superior; NMH: nizkomolekularni heparin; NOAK: nova oralna antikoagulantna zdravila; CT: računalniška tomografija; PH: portalna hipertenzija

25,2 %, $p < 0.00001$) (6). Napovedni dejavnik za rekanalizacijo je začetek zdravljenja znotraj 6 mesecev od postavitve diagnoze TPV (20). Povprečen čas za rekanalizacijo je 5,5 do 8 mesecev, zaradi česar večina smernic predlaga vsaj 6-mesečno zdravljenje (16). Po ukinitvi zdravljenja se tromboza ponovi v naslednjih 2 do 5 mesecih pri 27–38 % primerov. Zaradi tega je še posebej pri bolnikih, ki so uvrščeni na listo za presaditev jeter, potreben razmislek o dolgotrajnem antikoagulacijskem zdravljenju (1, 16). Ne glede na prisotnost ciroze jeter antikoagulacijskega zdravljenju ne povezujejo z večjim tveganjem za zaplet s krvavitvijo (1, 6, 21).

Nizkomolekularni heparin (NMH) je glede na priporočila EASL zdravilo prvega izbora. Odmerek NMH moramo prilagoditi pri trombocitopeniji ali ledvični insuficienci. Določanje anti-Xa za odmerjanje NMH pri bolnikih s cirozo jeter ni smiselno (1). Še zlasti pri bolnikih, pri katerih se odločimo za dolgotrajno zdravljenje, se zaradi tega pogosteje uporablja varfarin (16). Malo je znanega o farmakodinamiki novih oralnih antikoagulantnih zdravil (NOAK) pri bolnikih z jetrno cirozo. Zaradi tega Uprava za hrano in zdravila in Evropska agencija za zdravila odsvetujeta uporabo NOAK pri bolnikih s Child-Pugh C cirozo, potrebna pa je previdnost pri bolnikih s Child-Pugh B cirozo (1, 10, 16).

TIPS

Delno ali popolno rekanalizacijo portalne vene lahko dosežemo s TIPS, kar se včasih uporablja pri bolnikih s kronično trombozo in določljivo portalno veno, ki imajo neobvladane zaplete portalne hipertenzije (refraktarni ascites, ponavljajoče krvavitve iz varic). Pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev jeter, se za vstavev TIPS lahko odločimo tudi v primeru absolutnih kontraindikacij za antikoagulantno zdravljenje ali neodzivu/progresu tromboze po 6 mesecih antikoagulantne terapije (13, 16).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih s cirozo jeter se TPV pogosto ugotovi pri UZ pregledu med presejanjem za HCC. Za bolj natančen prikaz obsega tromboze in ločevanje od tumorske tromboze se uporablja CT ali MR. Cilj zdravljenja je rekanalizacija portalne vene in preprečevanje širjenja tromboze, ki bi ovirala morebitno presaditev jeter v prihodnosti. Pri bolnikih s kaverno transformacijo portalne vene zdravljenje ni indicirano. Potrebne so nadaljnje raziskave o varnosti antikoagulantnega zdravljenja, še zlasti v primeru uporabe NOAK. Presaditev jeter bolnikom s TPV je možna, vendar je povezana z večjo verjetnostjo zapletov.

Literatura

1. Senzolo M, Garcia-Tsao G, Garcia-Pagan JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 75(2):442-53.
2. Xian J, Tang Y, Shao H, et al. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(16): e25439.
3. Mantaka A, Augoustaki A, Kouroumalis EA, Samonakis DN. Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(3):315-29.
4. Stine JG, Shah PM, Cornella SL, et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *World J Hepatol* 2015; 7(27):2774-80.
5. Violi F, Lip GYH, Cangemi R. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis. *Haematologica* 2016;101(4): e162-3.
6. Ghazaleh S, Beran A, Aburayyan K. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34(1):104-10.
7. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16(5):1195-8.
8. Stine JG, Shah NL, Argo CK, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015;21(8):1016-21.
9. Ayala R, Rapado I, Grande S, et al. JAK2 exon 12 mutations were not found in liver transplant recipients with or without pretransplant portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 362-63.
10. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2021; 73(1):366-413.
11. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157(1):34-43.
12. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: how to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015; 7(3):425-42.
13. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development and treatment of portal vein thrombosis in a patient with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156(6):1582-99.
14. Jeon SJ, Min JK, Kwon SY. Portal biliopathy treated with endoscopic biliary stenting. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22(1):172-6.

15. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into pathophysiology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010; 16(2):143-55.
16. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76(4):959-74.
17. Ghazwani S, Panaro F, Navarro F. Is portal vein thrombosis still a contraindication for liver transplantation? A single institute’s 5-year experience and literature review. *Transplant Research and Risk Management* 2016; 8:31-6.
18. Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016; 22(3):352-65.
19. Agbim U, Satapathy SK. PRO: Portal vein thrombosis impacts liver transplantation outcomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 16(4):127-131.
20. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(1):34-42.
21. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. 21Gastroenterology 2017; 153(2):480-7.