

Marek Hartleb, Krzysztof Gutkowski

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

# Zakrzepica żyły wrotnej

## Portal vein thrombosis

### STRESZCZENIE

Zakrzepica żyły wrotnej (PVT) występuje w postaci ostrej i przewlekłej — w ostrej dochodzi do nagłego upośledzenia dopływu krwi żyłnej do wątroby, wzrostu ciśnienia wrotnego oraz niedokrwienia jelit. Najczęstszym objawem ostrej PVT jest rozpierający ból brzucha. U około 5% pacjentów pojawia się zawał ściany jelitowej. Przewlekła PVT jest zwykle rozpoznawana w ramach diagnostyki różnicowej splenomegalii i żylaków przełyku lub rzadziej, cholestazy pozawątrobowej spowodowanej biliopatią wrotną. Przyczyną PVT mogą być czynniki lokalne (choroby zapalne, nowotworowe oraz zabiegi i urazy jamy brzusznej), układowe (naj-

częściej choroba mieloproliferacyjna) oraz marskość wątroby. U ponad połowy pacjentów z ostrą PVT udaje się doprowadzić do rekanalizacji żyły wrotnej w wyniku leczenia przeciwkrzepliwego stosowanego przez okres 6 miesięcy. W przypadku stwierdzenia wrodzonej trombofilii leczenie przeciwkrzepliwie ma charakter długotrwały. Zasady leczenia żylaków przełyku nie odbiegają od tych stosowanych u chorych z marskością wątroby, a leczeniem z wyboru w biliopatii wrotnej jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 127–135**

**Słowa kluczowe: zakrzepica żyły wrotnej, nadciśnienie wrotne, marskość wątroby, nadkrzepliwość**

### ABSTRACT

Portal vein thrombosis (PVT) may occur in acute or chronic form. Acute PVT is characterized by a sudden interruption of venous blood supply to the liver, an increase in portal pressure, and intestinal ischemia. The most common symptom of acute PVT is distending abdominal pain. In about 5% of patients intestinal infarction develops. Chronic PVT is most commonly diagnosed in the context of differential diagnosis of splenomegaly, oesophageal varices, and, less frequently, because of extrahepatic cholestasis caused by portal biliopathy. PVT may have local causes (abdominal inflammation, malignancy,

surgery, or trauma), systemic causes (most frequently a myeloproliferative disease), or develop in the setting of liver cirrhosis. In more than half of patients with acute PVT, recanalization of the portal vein can be achieved by anticoagulant treatment used for six months. In cases of inborn thrombophilia a permanent anticoagulation therapy is needed. The principles of oesophageal varices treatment are very similar to those applied in cirrhotic patients, and the therapy of choice in portal biliopathy is biliary endoprosthesis.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 4, 127–135**

**Key words: portal vein thrombosis, portal hypertension, liver cirrhosis, hypercoagulability**

### WSTĘP

W ostatnich latach rośnie częstość rozpoznania zakrzepicy żyły wrotnej (PVT, *portal vein thrombosis*), co wynika głównie z szerokiego dostępu do badań obrazowych, w tym ultrasonografii dopplerowskiej i prawdopodobnie ze

wzrostu wykrywalności marskości wątroby. Pierwszy opis PVT u pacjenta z powiększeniem śledziony, wodobrzuszem i poszerzeniem podskórnych naczyń żylnych pochodzi z 1868 roku (Balfour i Stewart).

Wśród lekarzy istnieją zróżnicowane poglądy na rzeczywiste znaczenie kliniczne PVT,

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii ŚUM  
Samodzielny Publiczny Centralny  
Szpital Kliniczny  
ul. Medyków 14  
40–752 Katowice  
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

jak również na konieczność podejmowania kroków terapeutycznych i wyboru metody leczenia. Brak jedności w postępowaniu z chorymi z PVT wynika z faktu, że większość danych na temat tej choroby pochodzi z badań będących seriami klinicznymi, a nie randomizowanymi badaniami kontrolowanymi.

## DEFINICJA

Zakrzepica żyły wrotnej jest skrzepliną zamykającą częściowo lub całkowicie światło pnia żyły wrotnej, z możliwością zajęcia wewnątrzwątrobowych gałęzi wrotnych bądź żyły kręzkowej górnej lub śledzionowej [1]. Izolowany zakrzep żyły śledzionowej albo kręzkowej górnej nie należy do PVT.

## EPIDEMIOLOGIA

Wynik badania autopsyjnego przeprowadzonego w południowej Szwecji ujawnił, że PVT występuje u około 1% populacji [2]. Wynik innego badania potwierdził tę częstość występowania, zwracając jednocześnie uwagę na znacznie wyższe odsetki u chorych z marskością i rakiem pierwotnym wątroby lub z przerzutami raka do tego narządu [3]. W badaniach dopplerowskich wskazuje się, że PVT odpowiada za 5–10% przypadków nadciśnienia wrotnego. W krajach rozwijających się wskaźnik ten może sięgać nawet 40% [4]. W retrospektywnym badaniu szwedzkim obejmującym lata 1995–2004, średnia roczna zapadalność na PVT po uwzględnieniu wieku wynosiła 0,7/100 tys., a chorobowość 4/100 tys. mieszkańców [5].

## ETIOLOGIA

Przyczyny PVT można podzielić na lokalne, układowe (tab. 1, 2) oraz zakrzepicę towarzyszącą marskości wątroby. Wśród przyczyn lokalnych istotą choroby tkwi w tkankach i narządach znajdujących się w dorzeczu układu wrotnego. Z kolei przyczyny układowe obejmują wszystkie choroby krwi, które wiążą się z nadkrzepliwością.

Do czynników lokalnych zalicza się procesy zapalne w obrębie jamy brzusznej, takie jak: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie uchyłków jelitowych, ostre zapalenie trzustki, ropne zapalenie dróg żółciowych i ropień wątroby. Przewlekłe choroby zapalne, takie jak choroba Behçeta, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba trzewna również mogą

**Tabela 1.** Lokalne czynniki ryzyka zakrzepicy żyły wrotnej

<b>Choroby zapalne</b>
Zapalenie uchyłków jelitowych
Zapalenie wyrostka robaczkowego
Ostre zapalenie trzustki
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego
Wrzód dwunastnicy
Choroba Leśniowskiego-Crohna
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Gruźlicze zapalenie węzłów kręzkowych
Noworodkowe zapalenie pępowiny
<b>Uraz żyły wrotnej</b>
Splenektomia
Kolektomia
Gastrektomia
Cholecystektomia
Transplantacja wątroby
Wrotno-układowy pomost naczyniowy
Proteza naczyniowa TIPS
Uraz zewnętrzny brzucha
<b>Nowotwory w jamie brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej</b>
Rak pierwotny wątroby
Rak dróg żółciowych
Rak trzustki
Rak jelita
Rak nerki
<b>Marskość wątroby</b>

TIPS (*transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*) — przeszczyna wewnątrzwątrobowa przetoka wrotno-systemowa

sprzyjać powstaniu PVT [6, 7]. Jeśli skrzeplina ulegnie zakażeniu bakteryjnemu, stanowi punkt wyjściowy do posocznicy (*pyliphlebitis septica*).

Nowotwory wywołują PVT przez naciekanie lub ucisk żyły wrotnej (głównie rak trzustki) bądź też indukcję stanu ogólnej nadkrzepliwości. Czynnikiem rzadziej odpowie-

**Tabela 2.** Układowe czynniki ryzyka zakrzepicy żyły wrotnej

Nabyte
Choroby mieloproliferacyjne
Zespół antyfosfolipidowy
Nocna napadowa hemoglobinuria
Hiperhomocysteinemia
Zwiększone stężenie czynnika VIII
Afibrynogenemia
Sarkoidoza
Choroba Behçeta
Wrodzona trombofilia
Mutacja genu <i>G20210A</i> protrombiny
Mutacja czynnika V typu Leiden
Niedobór białka C
Niedobór białka S
Niedobór antytrombiny
Mutacja C677T genu <i>MTHFR</i>

działnymi za PVT są choroby zajmujące brzuszne węzły chłonne, zabiegi chirurgiczne na narządach jamy brzusznej, wrotno-układowe pomostowanie naczyniowe, transplantacja wątroby, ablacja raka pierwotnego wątroby, a nawet biopsja igłowa guzów nadbrzusza. Spośród zabiegów chirurgicznych szczególnie ryzyko PVT wiąże się ze splenektomią, zwłaszcza jeśli została wykonana z powodu niedokrwistości hemolitycznej lub choroby mieloproliferacyjnej [8, 9].

W anamnezie należy uwzględnić udział czynników, które mogą prowokować wystąpienie PVT u osób z istniejącą predyspozycją. Należą do nich urazy mechaniczne brzucha (np. uderzenie o kierownicę roweru, uderzenie o pasy bezpieczeństwa) lub wynikające z uprawiania urazowych sportów (np. kickboks, szczypiornista), a także stany odwodnienia, niedożywienia, ciąży, okres połogu, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz długie przeloty samolotem.

W praktyce, u wielu pacjentów z PVT współistnieją lokalne i układowe czynniki ryzyka tej choroby. W retrospektywnym szwedzkim badaniu wśród 173 chorych z PVT u 40%

stwierdzono marskość wątroby, u 27% nowotwór złośliwy, u 22% genetycznie uwarunkowany stan nadkrzepliwości, a u 11% chorobę mieloproliferacyjną. Dwa lub więcej czynników ryzyka były obecne aż u 46% chorych [5].

### ZAKRZEPICA ŻYŁY WROTNEJ TOWARZYSZĄCA MARSKOŚCI WĄTROBY

We wczesnych stadiach marskości wątroby PVT występuje rzadko (ok. 1%), natomiast u pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wątroby częstość występowania PVT sięga 30% [10]. W badaniach przekrojowych chorych ze zdekomensowaną marskością wątroby PVT stwierdza się w 10–25% przypadków. Analiza wieloczynnikowa ujawniła, że krwotok z żyłaków przełyku leczony endoskopową skleroterapią oraz świeżo przeżyty zabieg chirurgiczny są niezależnymi czynnikami rozwoju PVT w marskości wątroby [11]. Zdarzeniem, które istotnie zwiększa częstość występowania PVT w marskości jest pojawienie się raka pierwotnego wątroby. Rozpoznanie inwazji żyły wrotnej przez raka jest bardzo istotne, bowiem dyskwalifikuje chorych od leczenia resekcyjnego i transplantacji wątroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że PVT u pacjenta z rakiem nie zawsze wiąże się z obecnością nowotworu i może wynikać z innych „łagodnych” przyczyn. Istnieje kilka objawów, które pośrednio wskazują na nowotworowy charakter skrzepliny. Są nimi poszerzenie żyły wrotnej w miejscu skrzepliny do średnicy powyżej 23 mm, pulsacyjny charakter przepływu krwi w tym naczyniu, bardzo wysokie stężenie  $\alpha$ -fetoproteiny, a zwłaszcza „wzmocnienie” materiału skrzeplinowego w tętnicznej fazie badania obrazowego. W wątpliwych sytuacjach jest dopuszczalna cienkoigłowa biopsja materiału skrzeplinowego.

Z patofizjologicznego punktu widzenia czynnikiem sprzyjającym PVT u chorych z marskością wątroby jest zmniejszona szybkość przepływu krwi w żyłach wrotnej. Ponadto u chorych tych często istnieje tendencja do zwiększonej krzepliwości krwi, prawdopodobnie z powodu upośledzonej syntezy wątrobowej białka C i zwiększonego stężenia czynnika von Willebranda.

### TROMBOFILIE WRODZONE I NABYTE

Antytrombina III, białko C i S są białkami hamującymi aktywność układu krzepnięcia. Wrodzone niedobory tych białek są rzadkim

**Tabela 3.** Czynniki rozwoju zakrzepicy żyły wrotnej (PVT) i ich znaczenie w populacji zachodnioeuropejskiej

Czynnik ryzyka	Ryzyko rozwoju PVT (%)
Choroby mieloproliferacyjne	30,5–35
Utajona choroba mieloproliferacyjna	16,7
Klasyczna choroba mieloproliferacyjna	13,8–17,4
Zespół antyfosfolipidowy	4,6–11,1
Mutacja czynnika V typu Leiden	2,8–7,6
Mutacja genu <i>G20210A</i> protrombiny	3,2–22
Niedobór białka C	6,5
Niedobór białka S	2,2–30,4
Niedobór antytrombiny III	1,1–4,5
Doustna antykoncepcja	21,4–48

zjawiskiem u przedstawicieli rasy kaukaskiej, bowiem występują z częstością 0,4% w zdrowej populacji i 1–3% u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich podudzi [12]. Niedobór endogennych antykoagulantów wiąże się z około 10-krotnie podwyższonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich podudzi. Wyniki badań stężenia antytrombiny III, białka C i S u pacjentów z PVT dostarczają niespójnych danych, głównie z powodu obniżonego stężenia tych białek w przebiegu marskości wątroby, jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz stanu podwyższonej aktywności prokoagulacyjnej w przypadku ostrej PVT.

Mutacja czynnika V typu Leiden oraz mutacja genu *G20210A* protrombiny należą do względnie częstych zjawisk, bowiem dotyczą odpowiednio 5% i 2% zdrowej populacji [13]. Występowanie tych mutacji w układzie heterozygotycznym podwyższa w umiarkowanym stopniu ryzyko zakrzepicy (ok. 2,8-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy żył głębokich podudzi). Mutacja genu *G20210A* protrombiny wydaje się mieć większe znaczenie w rozwoju PVT niż mutacja czynnika V typu Leiden, która jest z kolei istotnym czynnikiem etiologicznym zespołu Budd-Chiari [14]. W rzadkich przypadkach przyczyną PVT jest wrodzona hiperhomocysteinemia, występująca u homozygot z mutacją C677T reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR). Należy pamiętać, że hiperhomocysteinemia może mieć również podłoże nabyte (niedobór witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego) [15].

Najczęstszą nabytą przyczyną PVT są choroby mieloproliferacyjne, głównie pierwotna trombocytemia i czerwieńca prawdziwa, które są odpowiedzialne za około 1/3 przypadków zakrzepicy. U większości pacjentów z wymienionymi chorobami mieloproliferacyjnymi występuje punktowa mutacja V617F w obrębie *JAK2* — genu kodującego kinazę tyrozynową. Mutację tę rozpoznaje się w granulocytach objętnochłonnych krwi obwodowej za pomocą metody PCR (*polymerase chain reaction*). Po wykluczeniu złośliwego nowotworu i marskości wątroby mutacja ta jest obecna u 17–35% chorych z PVT [16, 17]. U ponad połowy tych chorych PVT jest pierwszym objawem klinicznym choroby mieloproliferacyjnej.

Rzadszymi czynnikami etiologicznymi PVT są zespół antyfosfolipidowy oraz nocna napadowa hemoglobinuria. Nie zawsze jednak obecność przeciwciał antyfosfolipidowych ma znaczenie patologiczne, bowiem niekiedy pojawiają się one w przebiegu zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz po stosowaniu niektórych leków. Przeciwciała te są też często stwierdzane u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, niezależnie od ich etiologii. Udział poszczególnych trombofili w rozwoju PVT przedstawiono w tabeli 3.

## OBJAWY

Zakrzepica żyły wrotnej może wystąpić w każdym wieku, zarówno u dzieci, jak i osób w podeszłym wieku. Obecność objawów klinicz-

nych zależy od szybkości formowania się zakrzepu, jego rozległości i dynamiki rozwoju naczyń krążenia obocznego. Kolaterale, będące konsekwencją poszerzenia istniejących naczyń, pojawiają się we wnęce wątroby oraz w ścianie pęcherzyka żółciowego już 2 lub 3 dni po powstaniu zakrzepu. Zmiany te zanikają, jeśli dojdzie do udrożnienia naczynia lub jamistego przekształcenia żyły wrotnej.

**Ostra postać PVT** może być rozpoznana, jeśli od czasu powstania zakrzepu minęło nie więcej niż 60 dni. Jej typowymi objawami są konsekwencje niedokrwienia jelit i wzrostu ciśnienia krwi w żyłę wrotną, pod postacią rozpierającego bólu odczuwanego w nadbrzuszu i śródbrzuszu, a czasem w okolicy lędźwiowej. Bólowi towarzyszy wzdęcie brzucha, niekiedy z wymiotami, biegunką lub krwistymi wypróżnieniami [18, 19]. W badaniach laboratoryjnych pojawiają się cechy zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) z miernie podwyższoną temperaturą ciała, leukocytozą i wzrostem stężenia CRP (*C-reactive protein*). Objawy te są bardziej nasilone, jeśli dojdzie do zakażenia zakrzepu florą bakteryjną, co ma miejsce w przypadku obecności w jamie brzusznej procesu ropnego. W posiewach krwi najczęściej stwierdza się bakterie z gatunku *Bacteroides*. Często w wątrobie pojawiają się mikroropnie. W badaniu przedmiotowym brzuch jest wzdęty, natomiast wyraźna obrona mięśniowa i objawy otrzewnowe należą do rzadkości. Duże wodobrzusze jest rzadkim objawem, który zanika po wytworzeniu krążenia obocznego. Niewielka ilość płynu w jamie brzusznej jest zazwyczaj konsekwencją przekrwienia żylnego jelit. U części pacjentów formowanie się zakrzepu w żyłę wrotną przebiega bezobjawowo.

Najgorsze rokowanie dotyczy pacjentów z zakrzepem zamykającym całe światło żyły wrotnej, który rozszerza się na proksymalne gałęzie żyły krezkowej górnej z towarzyszącą infekcją bakteryjną. Do martwicy ściany jelitowej dochodzi w około 5% przypadków ostrej PVT. Na plan pierwszy wysuwają się wtedy objawy otrzewnowe (czasem słabo zaznaczone), zaburzenia motoryki jelitowej, kwasica mleczanowa i infekcja bakteryjna z posocznicią. W przypadku przeoczenia tych zmian pojawia się perforacja jelita, zapalenie otrzewnej, wstrząs, zespół niewydolności wielonarządowej i zgon. Późną konsekwencją niedokrwienia jelit mogą być włókniste zwężenia jego światła [20].

**Przewlekła postać PVT** poza konsekwencjami nadciśnienia wrotnego najczęściej nie powoduje objawów klinicznych. W większości przypadków chorzy nie pamiętają okoliczności, w których mógł powstać zakrzep. U części pacjentów do powstania zakrzepu doszło w okresie noworodkowym podczas zakażenia pępowiny (*omphalitis*) lub cewnikowania żyły pępkowej.

Wodobrzusze i encefalopatia należą do rzadkich powikłań PVT, które mogą się pojawić po krwotoku z żyłaków przełyku, w przebiegu posocznicy lub niewydolności nerek wklajających PVT, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku [7, 21].

## ROZPOZNANIE

### Badania obrazowe

Rozpoznanie PVT opiera się na badaniach obrazowych, głównie ultrasonografii, tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*). Obraz ultrasonograficzny ujawnia materiał echogeniczny w świetle poszerzonej żyły wrotnej lub jej gałęzi, a w późniejszym okresie powiększoną śledzionę, naczynia krążenia obocznego oraz cechy przekształcenia jamistego żyły wrotnej (*cavernoma*). W obecności *cavernoma* tętnica wątrobową jest często poszerzona. U większości chorych zwiększony przepływ tętniczy zapewnia prawidłowe odżywienie wątroby, jednak w niektórych przypadkach dochodzi do zmian zanikowych w obrębie segmentów najbardziej dotkniętych niedokrwieniem, z powiększeniem płata ogoniastego. W rzadkich przypadkach *cavernoma* tworzy strukturę guzopodobną, obejmującą wątrobowy przewód żółciowy w obrębie wnęki wątroby, czym naśladuje raka dróg żółciowych. Gdy *cavernoma* znajduje się w pobliżu trzustki, może naśladować guz zapalny lub nowotworowy tego narządu. W odróżnieniu od raka, *cavernoma* ulega wzmocnieniu w żyłno-wrotnej fazie badania kontrastowego. W typowych przypadkach PVT nie obserwuje się poszerzenia żyły pępkowej, która łączy się z lewą gałęzią żyły wrotnej, znajdującą się w obszarze nieobjętym nadciśnieniem wrotnym.

Wynik badania dopplerowskiego wskazuje na zupełny lub częściowy brak przepływu krwi w żyłę wrotną. Czułość diagnostyczną ultrasonografii dopplerowskiej w wykrywaniu PVT ocenia się w granicach 60–100%, a zdol-

ność predykcyjna wyniku ujemnego (NPV, *negative predictive value*) w tym badaniu wynosi aż 98% [22]. Endosonografia posiada wyższą czułość diagnostyczną, jednak poza zasięgiem tego badania pozostają wrotne gałęzie śródwątrobowe prawego płata wątroby oraz gałęzie żyły krezkowej górnej.

W obrazach CT stwierdza się ubytki za-kontrastowania żyły wrotnej po dożylnym podaniu kontrastu, a w obrazach T2-zależnych rezonansu magnetycznego skrzeplina jest strukturą o wyższym sygnale niż krew. U chorych z PVT zwiększa się przepływ krwi w tętnicy wątrobowej, stąd wątroba silnie wzmacnia się kontrastem w fazie tętniczej, a słabiej w fazie żylniej. Jeśli zakrzep dotyczy tylko jednej gałęzi żyły wrotnej, to w fazie tętniczej pojawia się wyraźna różnica zakontrastowania obydwu płatów wątroby.

Kontrastowe badania obrazowe wykrywają nie tylko PVT, ale również konsekwencje niedokrwienia jelit pod postacią obrzęku i zaburzeń ukrwienia ściany jelitowej. W przypadku martwicy ściana jelita wykazuje ubytki zakontrastowania i ulega ścięciu, a następnie pojawiają się w niej pęcherzyki gazu.

### Badania laboratoryjne

Konsekwencją zakrzepicy może być wydłużenie czasu protrombinowego i spadek stężenia innych czynników krzepnięcia oraz wzrost stężenia D-dimerów. Choroby mieloproliferacyjne są jedną z częstszych przyczyn PVT u młodych ludzi. Należy jednak podkreślić, że tylko u niewielu pacjentów z PVT występują typowe cechy choroby mieloproliferacyjnej pod postacią trombocytozy lub polycytemii. Pojawienie się nadciśnienia wrotnego maskuje objawy laboratoryjne choroby mieloproliferacyjnej z powodu powiększenia śledziona, wzrostu objętości osocza i deficytu żelaza. Dotarcie do wyników badań morfologii krwi z okresu przed pojawieniem się PVT często ujawnia prawdziwą przyczynę nadkrzepliwości. Oznaczenie punktowej mutacji *JAK2* znacznie poprawia wydolność diagnostyczną badania mikroskopowego szpiku kostnego [16, 17].

### HISTORIA NATURALNA

Rokowanie w PVT jest na ogół dobre, bowiem choroba ta nie upośledza czynności wątroby. Czynnikiem mającym niekorzystny wpływ na rokowanie są marskość wątroby i choroby nowotworowe. W badaniu Condata

i wsp. [23] umieralność pacjentów z PVT w trakcie 5-letniej obserwacji była głównie związana z przyczynami niezależnymi od PVT, a tylko około 5% zgonów spowodowały powikłania tej choroby, czyli krwotoki z żyłaków przełyku i zawał jelit. Choroby mieloproliferacyjne nie pogarszają rokowania w obserwacji krótko- i średnioterminowej. W retrospektywnym szwedzkim badaniu, jednoroczna i 5-letnia ogólna przeżywalność chorych z PVT wynosiła odpowiednio 69% i 54%, zaś po wykluczeniu z analizy chorych z marskością wątroby i chorobami nowotworowymi 92% i 76% [5]. Wydłużenie życia pacjentów z PVT dzięki postępom diagnostycznym i leczniczym stwarza nową sytuację, w której większe znaczenie prognostyczne przypada na biliopatię wrotną i choroby mieloproliferacyjne, które mogą przekształcić się w mielofibrozę lub ostrą białaczkę [24].

### POWIKŁANIA

Potencjalnymi powikłaniami PVT są krwawienia z żyłaków przełyku lub pozaprzełykowych, cholestaza spowodowana biliopatią wrotną, niedokrwienie jelit oraz wodobrzusze.

### Krwawienie z żyłaków przełyku

W momencie rozpoznania PVT żyłaki przełyku są obecne w badaniu endoskopowym u około 60% chorych. Współistnienie marskości wątroby oznacza zwiększenie prawdopodobieństwa ich występowania do około 75%. Krwotok z żyłaków może być pierwszym objawem przewlekłej PVT, chociaż rozpowszechnienie badań obrazowych sprawia, że taki przebieg choroby zdarza się coraz rzadziej. Warto wspomnieć, że ryzyko krwotoku u chorego na PVT i marskość wątroby jest znacznie większe niż u chorego na PVT bez marskości. Nie poznano przyczyny tego zjawiska, bowiem wielkość ciśnienia wrotnego w obu grupach chorych jest podobna. Jeśli dojdzie do krwotoku u chorego z izolowaną PVT, to ryzyko zgonu jest zdecydowanie mniejsze niż u krwawiącego chorego z marskością wątroby. O mniejszej śmiertelności krwotoku decyduje zachowana funkcja wątroby, mniejsza skłonność do endotoksemii i większa wrażliwość naczyń na adaptacyjne mechanizmy wazokonstrykcyjne.

Jeśli zakrzep umiejscowił się tylko w jednej gałęzi żyły wrotnej, to ciśnienie wrotne jest prawidłowe, a więc żyłaki przełyku nie po-

wstają. U chorych z niedrożnością pnia żyły wrotnej ryzyko krwotoku narasta z czasem, dlatego pacjenci z wykrytą PVT wymagają natychmiastowego wykonania panendoskopii w celu oceny ryzyka żylakowego krwawienia i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

U chorych z PVT żylaki pozaprzełykowe umiejscowione w żołądku lub dwunastnicy, a rzadziej w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego pojawiają się częściej niż u pacjentów z marskością wątroby. Należy pamiętać o tym fakcie u chorych z niewyjaśnionym krwawieniem z przewodu pokarmowego.

### Biliopatia wrotna

Biliopatia wrotna jest zwężeniem światła zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, których przyczyną jest PVT. Mechanizmy biliopatii wrotnej mogą być różnorodne. W większości przypadków jest to ucisk ściany przewodu żółciowego wspólnego i/lub wątrobowego przez wrotno-wrotne kolaterale. Zwężenia pozawątrobowych dróg żółciowych mogą być także konsekwencją rozwoju żylaków w ich ścianie, włóknienia okołoprzewodowego lub niedokrwienego uszkodzenia. Biliopatia wrotna jest obecna u większości, jeśli nie u wszystkich pacjentów z PVT, jednak u wielu z nich jest bezobjawowa. Zespół cholestatyczny z zażółceniem skóry rozwija się u 10–20% chorych z przewlekłą PVT. W obrazie cholangiograficznym ucisk ściany przewodu żółciowego powoduje obraz „wycisków palczastych” lub odcinkowych zwężeń naśladujących stwardniające zapalenie dróg żółciowych [25–27].

Podstawą rozpoznania jest cholangiografia rezonansu magnetycznego. Endoskopowa cholangiografia wsteczna jest wykonywana tylko w celu wykonania zabiegu protezowania dróg żółciowych.

### LECZENIE ZAKRZEPICY ŻYŁY WROTNEJ

Celem leczenia ostrej PVT jest udrożnienie żyły wrotnej. Samoistna fibrynoliza zakrzepu w żyłach wrotnej jest rzadkim zjawiskiem, natomiast leczenie przeciwkrzepliwe przywraca drożność żyły wrotnej w 45–80% przypadków. U chorych z ostrą PVT leczenie należy rozpocząć bezpośrednio po pojawieniu się jej objawów — polega ono na podażu heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach terapeutycznych z intencją przejścia na doustne leki przeciwkrzepliwe (warfaryna, acenokumarol). Leczenie stosuje się przez około 6 miesięcy (nie

krócej niż 3 miesiące). Obecność objawów infekcji bakteryjnej lub zespołu SIRS obliguje do zastosowania antybiotyku. Zbiorcze dane obejmujące chorych z kilku badań wskazują, że doustne leczenie przeciwkrzepliwe stosowane przez 6 miesięcy doprowadziło do całkowitej lub częściowej rekanalizacji żyły wrotnej odpowiednio u 50% i 40% pacjentów z PVT (niepowodzenie terapeutyczne dotyczyło 10% pacjentów). Jeśli przyczyną PVT była wrodzona trombofilia, to leczenie przeciwkrzepliwe ma charakter długotrwały [28–30].

Nie wykazano dotychczas korzyści wynikających z agresywnego leczenia polegającego na lokalnej lub układowej trombolizie, cewnikowaniu żyły wrotnej z usuwaniem skrzepiny lub zakładaniu protezy naczyniowej TIPS (*transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*). Jeśli pojawią się objawy świadczące o martwicy jelit, konieczna jest pilna laparotomia z resekcją martwiczego segmentu jelita.

Obawy dotyczące stosowania leków przeciwkrzepliwych u chorych z marskością wątroby nie są uzasadnione, dowiedziono bowiem, że leczenie to nie zwiększa ryzyka krwawień z żylaków przełyku. Jeśli nawet dojdzie do krwawienia, to zażywanie leków przeciwkrzepliwych nie ma decydującego wpływu na nasilenie krwawienia. Zaleca się wdrożenie terapii przeciwkrzepliwej u wszystkich chorych z marskością wątroby, u których zakrzep wypełnia ponad połowę światła żyły wrotnej.

U chorych na przewlekłą PVT nie ma wytycznych odnośnie do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Wyjątek stanowią pacjenci z udokumentowanym stanem prozakrzepowym (np. mutacja czynnika V typu Leiden). U takich chorych leki przeciwkrzepliwe stosuje się bezterminowo. Celem leczenia jest prewencja rozszerzania się zakrzepicy na żyłę kręzkową i żyłę śledzionową oraz śródwątrobowe gałęzie żyły wrotnej.

### LECZENIE POWIKŁAŃ ZAKRZEPICY ŻYŁY WROTNEJ

Leczenie **żylaków przełyku** u chorych na PVT jest podobne do leczenia żylaków u pacjentów z marskością wątroby, chociaż doświadczenia w stosowaniu tych metod w marskości są znacznie większe. W pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawienia z dużych żylaków przełyku stosuje się zarówno nieselektywne leki  $\beta$ -adrenolityczne, jak i endoskopowe opaskowanie, lecz nie wiadomo, która z tych metod ma przewagę. Istnieje teoretyczna obawa, że  $\beta$ -adrenolityki, zmniejszając wielkość

przepływu trzewnego, mogą sprzyjać obwodowemu rozszerzaniu się zakrzepicy w układzie wrotnym. W leczeniu krwotoku z żyłaków przełyku wykazano skuteczność metod endoskopowych [30]. Brak skuteczności leczenia metodami farmakologicznymi i endoskopowymi jest wskazaniem do założenia protezy naczyniowej TIPS. Metoda ta może być skuteczna u wyselekcjonowanych chorych, zwłaszcza z marskością wątroby lub przekształceniem jamistym żyły wrotnej. Nie należy stosować TIPS, jeśli materiał zakrzepowy jest obecny w śródwątrobowych gałęziach żyły wrotnej.

U chorych na trombofilię należy unikać zabiegów wrotno-systemowego pomostowania naczyniowego, bowiem często dochodzi do powstania w ich obrębie zakrzepów. U dzieci z przewlekłą PVT i obecnymi powikłaniami rozważa się zabieg Rexa, polegający na zespoleniu żyły krezkowej górnej z lewą gałęzią żyły wrotnej [31].

**Bezobjawowa biliopatia wrotna** nie wymaga leczenia. W przypadku klinicznie istotnego zwężenia przewodu żółciowego wspólnego wykonuje się endoskopowe protezowanie dróg żółciowych przy użyciu protez plastikowych lub pokrywanych protez samorozprężalnych. Proteza nie musi być trwałym rozwiązaniem, bowiem u około połowy pacjentów żółtaczka nie powracała po usunięciu protezy żółciowej założonej na okres 3–6 miesięcy [27]. Obecność złogów żółciowych powyżej zwężenia również wymaga leczenia endoskopowego. Niepowodzenie leczenia endoskopowego biliopatii wrotnej jest wskazaniem do zabiegów odbarczających nadciśnieniowy układ wrotny. Efektywny spadek ciśnienia wrotnego można osiągnąć w wyniku założenia protezy naczyniowej TIPS. Klinicznie uporczywe zwężenie dróg żółciowych może wymagać wykonania hepaticojunostomii, chociaż zabiegi na drogach żółciowych w warunkach nadciśnienia wrotnego są bardzo niebezpieczne [32].

### **TRANSPLANTACJA WĄTROBY A ZAKRZEPICA ŻYŁY WROTNEJ**

W przeszłości PVT traktowano jako bezwzględne przeciwwskazanie do transplantacji wątroby. Ostatnio podejście to uległo znacznemu złagodzeniu, a u niektórych chorych PVT może być nawet odrębnym wskazaniem do przeszczepienia wątroby. Obecnie istnieją techniczne możliwości usunięcia zakrzepu przed transplantacją, jednak rozległa zakrzepica ukła-

du wrotnego (4 stopień w klasyfikacji Yerdela, czyli całkowita okluzja żyły wrotnej z zajęciem części bliższej i obwodowej żyły krezkowej górnej) uniemożliwia wykonanie połączenia „koniec do końca” żyły wrotnej dawcy i biorcy [33, 34]. Transplantacja wątroby u chorych z PVT pociąga za sobą dłuższy czas zabiegu, większą utratę krwi, więcej powikłań, takich jak: dysfunkcja przeszczepu, zakrzep tętnicy wątrobowej, potransplantacyjne ostre zapalenie trzustki lub niewydolność nerek.

Nawrót PVT po transplantacji występuje u 9–42% chorych, podczas gdy ryzyko to u chorych nieobciążonych wywiadem PVT wynosi zaledwie 1–2%. Ponadto czynnikami ryzyka PVT jest duża różnica średnicy między żyłą wrotną biorcy i dawcy oraz wykonana splenektomia. Zakrzepica żyły wrotnej stwarza niebezpieczeństwo utraty czynności przeszczepu (brak kompensacyjnej hiperperfuzji tętniczej z powodu odnerwienia wątroby). Ponadto objawami tego powikłania są wodobrzusze i krwawienia z żyłaków przełyku [35]. Rutynowe badania dopplerowskie wykonywane po transplantacji wątroby redukują liczbę chorych na zaawansowaną PVT. Jeśli chory na PVT przeżyje wczesny okres pooperacyjny, to jego szanse na przeżycie 5 lat są podobne do pacjentów bez PVT.

### **PODSUMOWANIE**

Bagatelizuje się fakt, że PVT jest chorobą, która występuje niezwykle często, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, stanowiąc w ich przypadku punkt zwrotny w historii naturalnej marskości. U pacjentów z marskością należy zawsze wykluczyć pierwotnego raka wątroby jako przyczynę PVT. Pojawienie się PVT u chorego bez marskości wątroby, nowotworu lub choroby zapalnej w jamie brzusznej wymaga przeprowadzenia specjalistycznych badań w kierunku choroby mieloproliferacyjnej i wrodzonych trombofilii. U chorych na PVT klasyczne objawy choroby mieloproliferacyjnej mogą być nieobecne. Istnieją 2 formy PVT — ostra i przewlekła, które znacznie różnią się objawami, obrazem radiologicznym, powikłaniami i metodami leczenia. W ostrej postaci trzeba zastosować leczenie przeciwkrzepliwie, które u większości chorych umożliwia rekanalizację żyły wrotnej. Optymalny czas trwania tego typu leczenia nie jest znany, jednak u chorych z trombofilią musi mieć charakter długotrwały.



1. Bayraktar Y., Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 1165–1174.
2. Ogren M., Bergqvist D., Björck M. i wsp. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 2115–2119.
3. Cohen J., Edelman R.R., Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am. J. Med.* 1992; 92: 173–182.
4. Wang J.T., Zhao H.Y., Liu Y.L. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2005; 4: 515–518.
5. Rajani R., Björnsson E., Bergquist A. i wsp. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1154–1162.
6. Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N. i wsp. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587–591.
7. Condat B., Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3: 505–515.
8. Hoekstra J., Janssen H.L. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 46–53.
9. Valla D.C., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J. Hepatol.* 2000; 32: 865–871.
10. Okuda K., Ohnishi K., Kimura K. i wsp. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279–286.
11. Mangia A., Villani M.R., Cappucci G. i wsp. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 745–751.
12. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
13. Bertina R.M. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1678–1683.
14. Janssen H.L., Meinardi J.R., Vlegaar F.P. i wsp. 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.
15. Perry D.J. Hyperhomocysteinaemia. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 1999; 12: 451–477.
16. Colaizzo D., Amitrano L., Tiscia G.L. i wsp. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 55–61.
17. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G. i wsp. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44: 1528–1534.
18. Sobhonslidsuk A., Reddy K.R. Portal vein thrombosis: a concise review. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 535–541.
19. Sogaard K.K., Astrup L.B., Vilstrup H. i wsp. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *B.M.C. Gastroenterol.* 2007; 7: 34.
20. Sheen C.L., Lamparelli H., Milne A. i wsp. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *Q.J.M.* 2000; 93: 531–534.
21. Sarin S.K., Agarwal S.R. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin. Liver. Dis.* 2002; 22: 43–58.
22. Chawla Y., Duseja A., Dhiman R.K. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 881–894.
23. Condat B., Pessione F., Hillaire S. i wsp. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490–497.
24. Chait Y., Condat B., Cazals-Hatem D. i wsp. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 553–560.
25. Condat B., Vilgrain V., Asselah T. i wsp. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003; 37: 1302–1308.
26. Palazzo L., Hochain P., Helmer C. i wsp. Biliary varices on endoscopic ultrasonography: clinical presentation and outcome. *Endoscopy* 2000; 32: 520–524.
27. Dumortier J., Vaillant E., Boillot O. i wsp. Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma. *Endoscopy* 2003; 35: 446–450.
28. Condat B., Pessione F., Denninger M. i wsp. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466–470.
29. Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M. i wsp. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2464–2470.
30. de Franchis R. Baveno V faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2010; 53: 762–768.
31. Wolff M., Hirner A. Current state of portosystemic shunt surgery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2003; 388: 141–149.
32. Chaudhary A., Dhar P., Sarin S.K. i wsp. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 326–329.
33. Yerdel M.A., Gunson B., Mirza D. i wsp. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873–1881.
34. Lladó L., Fabregat J., Castellote J. i wsp. Management of portal vein thrombosis in liver transplantation: influence on morbidity and mortality. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 716–721.
35. Lerut J., Tzakis A.G., Bron K. i wsp. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann. Surg.* 1987; 205: 404–414.