

Piotr Milkiewicz

Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Postępowanie w zakrzepicy żyły wrotnej w marskości wątroby

Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis

STRESZCZENIE

Zakrzepica żyły wrotnej jest definiowana jako wytworzenie się zakrzepu w pniu żyły wrotnej i jej wewnątrzwątrobowych odgałęzieniach. U pacjentów z marskością wątroby wyróżniono cztery stopnie zaawansowania zakrzepicy, które pozostają w bezpośrednim związku z rokowaniem. Zakrzepica żyły wrotnej może wystąpić u co dziesiątego pacjenta z marskością wątroby, a ryzyko zakrzepicy *de novo* u tych pacjentów ocenia się na około 16% w ciągu roku obserwacji. Jeżeli chodzi o obraz kliniczny, to u znacznej proporcji pacjentów nie występują żadne objawy kliniczne sugerujące obecność zakrzepu w żyłę wrotnej. U pacjentów objawowych w obrazie dominują symptomy związane z nadciśnieniem wrotnym, którego najczęstszą manifestacją są krwawienia z ży-

laków przełyku i żołądka, wodobrzusze i encefalopatia. W diagnostyce obrazowej PVT badaniami z wyboru są badanie ultrasonograficzne z Dopplerem oraz tomografia komputerowa. Zastosowanie antykoagulacji w profilaktyce pierwotnej zakrzepicy żyły wrotnej pozostaje kontrowersyjne, natomiast w leczeniu już dokonanej zakrzepicy antykoagulacja zarówno z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych, jak i antagonistów witaminy K znajduje uzasadnienie w świetle danych z literatury. Natomiast do innych metod leczenia na przykład trombolizy należy podchodzić z rezerwą, z uwagi na brak dobrze udokumentowanych badań klinicznych na ten temat.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 35–40

Słowa kluczowe: zakrzepica, żyła wrotna, marskość wątroby

ABSTRACT

Portal vein thrombosis is defined as formation of a thrombus in the portal vein trunk and its intrahepatic branches. Four stages of this complication, closely related to the prognosis have been described. Portal vein thrombosis can occur in one tenth of patients with liver cirrhosis whereas an annual risk of *de novo* thrombosis in these patients is estimated to be of 16%. Significant proportion of patients can be asymptomatic, in these with symptoms clinical features of hepatic decompensation with variceal bleeds, ascites and encephalopathy are present. In establishing the diagnosis of portal vein

thrombosis abdominal ultrasound with Doppler study and computed tomography are imaging techniques of choice. Primary prophylaxis of portal vein thrombosis with anticoagulation remains controversial. In view of the recent literature the treatment of portal vein thrombosis with anticoagulation, applying both low molecular weight heparin and vitamin K antagonists remain an option of choice. Other methods such as thrombolysis should be considered with caution due to the lack of well documented clinical studies using thrombolytic agents.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 35–40

Key words: thrombosis, portal vein, liver cirrhosis

WSTĘP

Schorzenia naczyniowe wątroby są powszechnie uznawane za rzadkie. Wyjątek

w tej grupie stanowi zakrzepica żyły wrotnej (PVT, *portal vein thrombosis*) u pacjentów z marskością wątroby. Szybkie rozpoznanie zakrzepicy żyły wrotnej i wdrożenie odpowied-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Piotr Milkiewicz
Klinika Hepatologii
i Chorób Wewnętrznych
CSK WUM
ul. Banacha 1A,
02–097 Warszawa
tel.: 22 599 16 62,
faks: 22 599 16 63
e-mail: hepatologia@spcsk.pl

Tabela 1. Klasyfikacja zakrzepicy żyły wrotnej według Yerdela i wsp. [2]

Zaawansowanie	Żyła wrotna	Żyła krezkowa górna Odcinek proksymalny	Żyła krezkowa górna Odcinek dystalny
Stopień I	Poniżej 50% światła	Niewielka (obecna lub nie)	Nieobecna
Stopień II	Powyżej 50% światła	Niewielka (obecna lub nie)	Nieobecna
Stopień III	Całkowita	Całkowita	Nieobecna
Stopień IV	Całkowita	Całkowita	Całkowita

niego postępowania jest bardzo istotne z uwagi na bardzo wysoką chorobowość i śmiertelność tego powikłania [1]. Zakrzepica żyły wrotnej jest definiowana jako wytworzenie się zakrzepu w pniu żyły wrotnej i jej wewnątrzwątrobowych odgałęzieniach. Yerdel i wsp. wyróżniają 4 stopnie zaawansowania PVT u pacjentów z marskością, które bezpośrednio przekładają się na rokowanie (tab. 1) [2].

WYSTĘPOWANIE I OBRAZ KLINICZNY

Analiza obejmująca ponad 700 kolejno zgłaszających się pacjentów z marskością wątroby i bez raka wątrobowokomórkowego wykazała, że PVT może wystąpić u 11,2% pacjentów [3]. Wyniki kolejnych badań, przeprowadzonych w mniejszych grupach pacjentów, wykazały, że proporcja ta może wynosić około 8% [4], a zatem można założyć, że powikłanie to dotyczy co dziesiątego pacjenta z marskością wątroby. Natomiast ryzyko *de novo* zakrzepicy u pacjentów z marskością ocenia się na około 16% w ciągu roku obserwacji [5], mimo że wielu pacjentów z tej grupy manifestuje wtórne do marskości wątroby zaburzenia krzepnięcia z wydłużonym czasem protrombinowym oraz trombocytopenią. Jeżeli chodzi o obraz kliniczny, to u znacznej proporcji pacjentów, wynoszącej w niektórych badaniach nawet 43% nie występują żadne objawy kliniczne sugerujące obecność zakrzepu w żyłe wrotnej. U pacjentów objawowych w obrazie dominują symptomy związane z nadciśnieniem wrotnym, którego najczęstszą manifestacją są krwawienia z żyłaków przełyku i żołądka, wodobrzusze i encefalopatia. Obecność PVT może wiązać się z poważnymi konsekwencjami u pacjentów u których doszło do krwawienia z żyłaków przełyku. Stwierdzono, że w tej grupie chorych rokowanie po krwotoku jest gorsze, istnieje zwiększone ryzyko ponownego krwawienia w krótkim okresie po pierwszym epizodzie [6]. Istotnie wyższa jest również śmiertelność u tych cho-

rych zarówno w krótkim jak i odległym okresie po krwawieniu [7].

DIAGNOSTYKA

W diagnostyce obrazowej PVT badaniami z wyboru są badanie ultrasonograficzne z Dopplerem oraz tomografia komputerowa. Oba charakteryzują się wysoką czułością i swoistością. Badanie metodą Dopplera jest szczególnie wiarygodne w przypadku obecności zakrzepu w pniu żyły wrotnej i jej gałęzi wewnątrzwątrobowych. Dostarcza również cennych i istotnych z punktu widzenia klinicznego informacji na temat kierunku i szybkości przepływu krwi w żyłe wrotnej. Z kolei tomografia komputerowa daje lepszy obraz, jeżeli chodzi o potencjalną progresję schorzenia i rozwinięcie się zakrzepicy żyły krezkowej górnej oraz pozwala na dokładną ocenę żył nerkowych czy żyły głównej dolnej. U pacjentów z marskością wątroby, zakwalifikowanych do zabiegu transplantacji wątroby niektórzy eksperci rekomendują wykonywanie badań USG/Dopplera co 3 miesiące [8]. Diagnostykę w kierunku PVT powinno się dodatkowo przeprowadzać u chorych z nagłą dekompenzacją funkcji wątroby czy krwotokiem z żyłaków mimo stosowania adekwatnej profilaktyki.

POSTĘPOWANIE

Profilaktyka pierwotna

Zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce pierwotnej PVT jest kontrowersyjne. Z jednej strony wykazano, że stosowanie antykoagulacji u hospitalizowanych pacjentów z marskością wątroby bez PVT nie zwiększa ryzyka krwotoków i śmiertelności, ale również metaanaliza na temat potencjalnego wpływu leczenia przeciwkrzepliwego na zapobieżenie rozwojowi PVT nie wykazała takiej zależności [9]. Bardzo duże zainteresowanie wzbudziła opublikowana w 2012 roku rando-

mizowana praca, w której w profilaktyce PVT stosowano enoksaparynę w dawce dziennej wynoszącej 4000 j. podskórnie [10]. Badanie objęło grupę 70 pacjentów z marskością wątroby, bez PVT, w skali Child-Pugh-Turcotte (CPT) ich wyniki mieściły się w przedziale 7–10 punktów, nie mieli wodobrzusza ani krwotoków z żyłaków w wywiadzie. Co 3 miesiące wykonywano u nich badanie kontrolne Dopplera, a co 6 miesięcy tomografię komputerową. Po 48 tygodniach badania nie zaobserwowano ani jednego przypadku zakrzepicy w grupie leczonej, natomiast w grupie kontrolnej PVT wystąpiła u 16% chorych. Po 96 tygodniach badania w grupie leczonej znów nie stwierdzono ani jednego przypadku zakrzepicy, podczas gdy w grupie kontrolnej ta proporcja urosła do 27%. Terapia enoksaparyną w istotny sposób zmniejszyła ryzyko dekomensacji czynności wątroby (11% w grupie leczonej i 59% w grupie otrzymującej placebo) oraz zgonu. W grupie badanej nie obserwowano istotnych klinicznie objawów ubocznych terapii and epizodów krwawienia. Kilka innych doniesień z piśmiennictwa również sugerowało korzystny efekt profilaktycznej antykoagulacji u pacjentów z marskością wątroby, tym niemniej w opinii ekspertów za wcześnie jest jeszcze aby rekomendować takie leczenie u wszystkich chorych z marskością [11].

Antykoagulacja

Mimo że w wielu doniesieniach opisywano spontaniczną rekanalizację żyły wrotnej, brakuje aktualnie metod diagnostycznych, które pozwoliłyby na przewidzenie, u którego z pacjentów dojdzie do tej korzystnej reakcji. W związku z tym oraz niewątpliwym ryzykiem progresji zakrzepu, nie tylko w obrębie żyły wrotnej, ale również w kierunku sąsiadujących naczyń, czyli żyły śledzionowej czy krezkowej górnej zaleca się stosowanie terapii przeciwzakrzepowej w tej grupie pacjentów. Wdrożenie takiej terapii wiąże się z naturalną obawą lekarza przed ryzykiem powikłań krwotocznych u chorych z już istniejącymi zaburzeniami krzepnięcia oraz obciążonych objawami nadciśnienia wrotnego, między innymi obecnością żyłaków przelyku czy żołądka. Dane z piśmiennictwa przekonują, że antykoagulacja w tej grupie pacjentów jest bezpieczna. Tabela 2 podsumowuje wybrane prace na ten temat [12–16]. Wyniki tych doniesień można podsumować następująco: terapia najprawdopodobniej nie zwiększa w istotny sposób

ryzyka krwotoków z żyłaków, tym niemniej u pacjentów, którzy mają żyłaki ich eradykacja powinna mieć miejsce przed wdrożeniem antykoagulacji. Do udrożnienia żyły wrotnej dochodzi u istotnej proporcji leczonych pacjentów, równocześnie zmniejsza się ryzyko progresji zakrzepu. Prospektywne badanie włoskie wykazało cechy rekanalizacji żyły wrotnej u 64% pacjentów otrzymujących leczenie i u zaledwie 5% w grupie kontrolnej. Istotną rolę w powodzeniu terapii odgrywa okres od wystąpienia zakrzepicy do wprowadzenia leczenia. Im krótszy jest ten okres tym większa szansa na sukces w postaci przywrócenia przepływu w żyłę wrotnej [14, 15]. Jeżeli chodzi o wybór terapii przeciwzakrzepowej, to najczęściej stosowane są heparyny drobnocząsteczkowe lub antagoniści witaminy K. Mimo niedogodności związanych z wielomiesięcznymi podskórnymi wstrzyknięciami heparyn drobnocząsteczkowych ta terapia wydaje się bezpieczniejsza niż stosowanie antagonistów witaminy K w kontekście ryzyka krwawień [14]. W przypadku tych ostatnich powinno dążyć się do utrzymywania wartości wskaźnika INR pomiędzy 2 a 3 [6].

Tromboliza

Prospektywne badanie obejmujące grupę 9 pacjentów z PVT w którym stosowano trombolizę systemową przy pomocy tkankowego aktywatora plazminogenu (TPA, *tissue plasminogen activator*) połączoną z leczeniem antykoagulacyjnym wykazało korzystny efekt takiego leczenia u 8 (89%) chorych [17]. Pomimo zachęcających wyników tej pracy do leczenia trombolizą systemową należy podchodzić z rezerwą, nie tylko z uwagi na brak dobrze udokumentowanych badań, ale również w związku z ryzykiem uogólnionej trombolizy, mogącej stanowić szczególne zagrożenie u pacjentów z marskością wątroby. W opinii niektórych ekspertów tromboliza systemowa powinna być zarezerwowana do leczenia pacjentów, u których doszło do progresji zakrzepicy do żyły krezkowej górnej z objawami niedokrwienia. Niewątpliwie, przy aktualnym stanie wiedzy trudno jest zalecać tę metodę w rutynowym leczeniu PVT.

Przeżyjne przezwątrobowe połączenie wrotno-systemowe

W piśmiennictwie brakuje randomizowanych badań, które w jednoznaczny sposób

Tabela 2. Wybrane publikacje na temat antykoagulacji u pacjentów z marskością wątroby i zakrzepicą żyły wrotnej

Badanie	Grupa badana (n)	Rodzaj badania	Rodzaj i dawka leku	Efekt leczenia	Powikłania antykoagulacji
Amitrano i wsp. [12]	28	Jednoośrodkowe retrospektywne	Enoksaparyna 200/j. kg mc. Przez 6 mies.	Całkowita rekanalizacja u 21 pacjentów Częściowa rekanalizacja u 2 pacjentów Brak rekanalizacji u 3 pacjentów Progresja u 2 pacjentów	Nie stwierdzono
Maruyama i wsp. [13]	5	Jednoośrodkowe prospektywne	HD 75 j.m./kg mc. dziennie	Całkowita rekanalizacja u wszystkich leczonych	Nie stwierdzono
Delgado i wsp. [14]	55	Wieloośrodkowe retrospektywne	Początkowo HD lub AWT, później Pacjenci przestawieni Na AWT, INR 2–3	Całkowita rekanalizacja u 22 pacjentów Częściowa rekanalizacja u 8 pacjentów Brak rekanalizacji u 22 pacjentów	5 epizodów krwawienia prawdopodobnie związanych z leczeniem
Senzolo i wsp. [15]	33	Jednoośrodkowe prospektywne	Nadroparyna 95antyXa j./kg mc. 2 × dziennie	Całkowita rekanalizacja u 12 pacjentów Częściowa rekanalizacja u 9 pacjentów Brak rekanalizacji u 7 pacjentów Progresja u 5 pacjentów	4 epizody krwawienia
Werner i wsp. [16]	28	Jednoośrodkowe retrospektywne	AWK, INR 2–3	Całkowita rekanalizacja u 11 pacjentów Częściowa rekanalizacja u 12 pacjentów Brak rekanalizacji u 5 pacjentów	1 epizod krwawienia

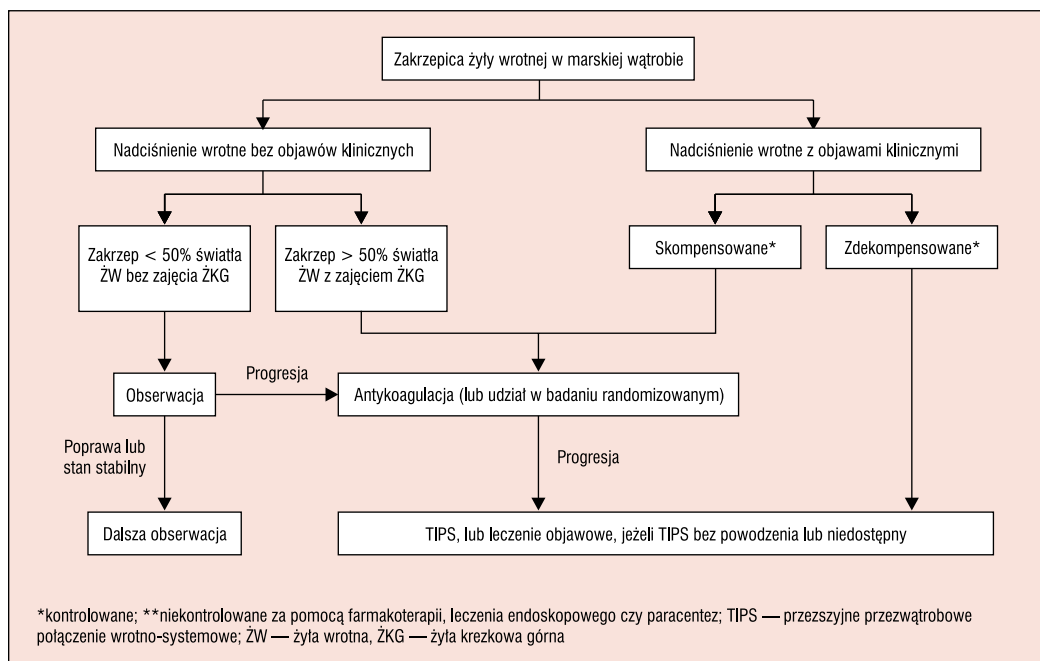
HD — heparyny drobnocząsteczkowe; AWK — antagoniści witaminy K; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

określiłyby rolę przeszłyjnego przezwątrobowego połączenia wrotno-systemowego (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) w leczeniu pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej. Nasza wiedza na ten temat opiera się na niezbyt licznych opisach przypadków i krótkich seriach pacjentów. Oczywiście, wykonanie tego zabiegu, który polega na wytworzeniu wewnątrzwątrobowego połączenia pomiędzy żyłą wątrobową a wrotną u chorego z niedrożnością tej drugiej wymaga szczególnych umiejętności i doświadczenia radiologa interwencyjnego. W związku z tym niewiele jest ośrodków na świecie, które są w stanie tę procedurę wykonać. Nie wchodząc w szczegóły techniczne, może ona być połączona z jednoczasową rekanalizacją żyły wrotnej, ułatwieniem dla radiologa może być również wytworzenie się w przebiegu PVT dużych naczyń krążenia

obocznego lub transformacji jamistej (*cavernous transformation*). Na podstawie danych z piśmiennictwa szanse na powodzenie zabiegu ocenia się na 67–100% (należy pamiętać, że TIPS w takim wskazaniu wykonywany jest przez najbardziej doświadczonych kilkadziesiątu radiologów interwencyjnych na świecie), a ryzyko powikłań wynosi 0–17% [6].

Transplantacja wątroby

Zakrzepica żyły wrotnej u pacjenta z marskością, który jest potencjalnym kandydatem do przeszczepienia wątroby, utrudnia wykonanie tego zabiegu, a nierzadko na przykład u chorych z zaawansowaną zakrzepicą obejmującą również żyłę kręzkową górną w ogóle uniemożliwia jego przeprowadzenie. Tym niemniej u wielu pacjentów z PVT wykonanie



Rycina 1. Algorytm postępowania w zakrzepicy żyły wrotnej u pacjenta z marskością wątroby

transplantacji jest możliwe, a operujący chirurg wykonuje w trakcie operacji dodatkowe procedury, takie jak trombektomia, arterializacja czy transpozycja portokawalna. Największa analiza na ten temat, obejmująca przegląd piśmiennictwa z lat 1986–2012 uwzględniła 25 753 transplantacje wątroby, wśród których 2004 (7,8%) wykonano u pacjentów z PVT [18]. U 75% tych pacjentów wykonano trombektomię lub tromboendowektomię. Stwierdzono, że u chorych z całkowitą zakrzepicą w istotny sposób zwiększa się ryzyko zgonu określone zarówno w okresie 30 dni, jak i roku po zabiegu. U pacjentów tych istnieje również zwiększone ryzyko ponownej zakrzepicy.

Algorytm postępowania

Qi i wsp. zaproponowali algorytm postępowania w przypadku zakrzepicy żyły wrotnej u pacjentów z marskością wątroby [6]. Obejmuje on zarówno pacjentów z bezobjawową, jak i objawową postacią PVT. Schemat ten w logiczny sposób porządkuje zasady działania w tej grupie pacjentów i w zaadaptowanej postaci przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

- DeLeve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729–1764.

- 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.
- Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. i wsp. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2004; 40: 736–741.
- Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. i wsp. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691–697.
- Zocco M.A., Di S.E., De C.R. i wsp. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J. Hepatol.* 2009; 51: 682–689.
- Qi X., Han G., Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11: 435–446.
- Lee S.W., Lee T.Y., Chang C.S. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1128–1134.
- Raja K., Jacob M., Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4: 320–331.
- Gomez C.C., Bisbal P.O., Perez-Jacoiste Asin M.A. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2013; 132: 414–419.
- Villa E., Camma C., Marietta M. i wsp. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253–1260.
- Seijo S., Garcia-Pagan J.C. Anticoagulation in cirrhosis: ready ... set ... wait! *Hepatology* 2013; 58: 1175–1176.
- Amitrano L., Guardascione M.A., Menchise A. i wsp. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low

- molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 448–451.
13. Maruyama H., Takahashi M., Shimada T., Yokosuka O. Emergency anticoagulation treatment for cirrhosis patients with portal vein thrombosis and acute variceal bleeding. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 686–691.
 14. Delgado M.G., Seijo S., Yepes I. i wsp. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 776–783.
 15. Senzolo M., Sartori M., Rossetto V. i wsp. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32: 919–927.
 16. Werner K.T., Sando S., Carey E.J. i wsp. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 1776–1780.
 17. De S.A., Moscatelli R., Catalano C. i wsp. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 451–455.
 18. Rodríguez-Castro K.I., Porte R.J., Nadal E. i wsp. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012; 94: 1145–1153.