

TROMBOZA NON-NEOPLAZICĂ DE VENĂ PORTĂ DIN CIROZA HEPATICĂ: DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ANTICOAGULANT

Cristina Cijevschi Prelipcean , Iulia Pintilie, Olivia Jigăreanu, Cătălina Mihai

1) Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

NON-MALIGNANT PORTAL VEIN THROMBOSIS IN LIVER CIRRHOSIS: DIAGNOSIS AND ANTICOAGULANT TREATMENT (Abstract): It has been accepted that patients with liver cirrhosis have a bleeding tendency related to the changes in the hemostatic system. However, it has now been established that patients with cirrhosis are at risk for both bleeding and thrombotic complications. These thrombotic complications include portal vein thrombosis, deep vein thrombosis, coronary or cerebrovascular infarctions and pulmonary embolism. Portal vein thrombosis (PVT) is frequently associated with the advanced stages of liver cirrhosis. It has a wide ranging clinical spectrum from being an asymptomatic state to a potentially life-threatening situation. Development of PVT is often accompanied by complications, increased rate of morbidity and mortality and may affect patient candidacy for liver transplant. With advances in modern imaging techniques, PVT is being increasingly diagnosed. It is often difficult for the clinicians to decide whether it is acute or chronic. No definitive evidence exists regarding the treatment of acute portal vein thrombosis. Early anticoagulation with low-molecular-weight heparin results in a higher rate of recanalisation. Although anticoagulants seem to be the most used treatment in the last few years, there is at present no consensus regarding the dose and duration of treatment.

KEY WORDS: PORTAL VEIN THROMBOSIS; LIVER CIRRHOSIS; ANTICOAGULANT TREATMENT

SHORT TITLE: Tromboza portală non-neoplazică
Non-malignant portal vein thrombosis

HOW TO CITE: Cijevschi Prelipcean C, Pintilie I, Jigăreanu O, Mihai C. [Non-malignant portal vein thrombosis in liver cirrhosis: diagnosis and anticoagulant treatment] *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2013; 9(4): 321-324. DOI: 10.7438/1584-9341-9-4-3.

INTRODUCERE

Placa turnantă a tulburărilor hemostatice în ciroza hepatică este ficatul - locul de sinteză atât pentru factorii coagulării cât și pentru inhibitorii lor - cu excepția factorului von Willebrand. Hemostaza în ciroza hepatică este într-un echilibru extrem de instabil între procesele protrombotice și cele antitrombotice, direct proporțional cu gradul insuficienței hepatice, reprezentând o provocare permanentă pentru medicul practician.

În mod “clasic” pacienții cirofici erau considerați protejați de tromboze datorită

statusului lor „autoanticoagulant”; date recente au demonstrat însă că tromboza venoasă poate apare în ciroza hepatică chiar în condițiile profilaxiei medicamentoase [1].

ETIOPATOGENIE

Hipercoagulabilitatea din ciroza hepatică poate fi sintetic exprimată prin triada Virchhoff:

- 1) flux scăzut;
- 2) vasculopatie asociată statusului cronic inflamator;
- 3) scădere a proteinelor anticoagulante: C, S, antitrombină.

Received date: 14.08.2013

Accepted date: 20.09.2013

Adresa de corespondență: Prof. Dr. Cristina Cijevschi Prelipcean
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Spitalul „Sf. Spiridon”, Iași
Bd. Independenței nr.1, 700111, Iași, România
Tel. / Fax: 0040 (0) 232 26 75 00
E-mail: cristinacijevschi@yahoo.com

Complicațiile trombotice în ciroza hepatică pot fi la nivel portal, mezenteric, pe venele hepatice sau periferice, asociate sau nu cu embolii pulmonare. Tromboza non-neoplazică de venă portă (TVP) este o afecțiune multifactorială complexă cu factori favorizanți multipli. Are o prevalență între 0,6-26%, proporțional cu gradul severității insuficienței hepatice [2]. Astfel, dacă în ciroza compensată prevalența este de 1%, în cirozele pe lista de transplant variază între 8-26% [3].

Pentru pacientul cirotic apariția TVP are semnificație negativă întrucât precipită: hemoragia variceală, evoluția mai severă a cirozei și, nu în ultimul rând, crește riscul de mortalitate posttransplant [4].

Factorii favorizanți pentru TVP în ciroza hepatică sunt [5-7]: sexul masculin, chirurgia anterioară sau tratamentul intervențional al hipertensiunii portale, sângerarea variceala anterioară, scăderea numărului de trombocite, insuficiența hepatică severă. Mutația genei 20210GA a protrombinei, a factorului V Leiden, crește, după ultimele studii, riscul de TVP dar rezultatele sunt încă contradictorii [8].

Velocitatea fluxului portal venos este invers proporțională cu scorul Child Plugh: cu cât este mai mică cu atât insuficiența hepatică este mai severă. Astfel, dacă viteza evaluată inițial este sub 15 cm/s incidența TVP este de 47,8%, comparativ cu cei care au viteză inițială peste 15 cm/s, care au incidența de TVP sub 2%. Mai mult, viteza fluxului portal sub 10 cm/s este considerată de unii cercetători ca factor de risc independent de supraviețuire în ciroza hepatică [2,7].

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de tromboza recentă sau „acută” non-neoplazică de venă portă este un diagnostic dificil. Aprecierea vechimii trombusului se poate susține în două situații [9]: 1) dacă pacientul a avut în urmă cu 60-90 de zile explorare imagistică negativă pentru diagnostic; 2) dacă pacientul cirotic prezintă dureri în etajul abdominal superior, febră, ascită instalată brusc, sângerare

variceală, deteriorare rapidă și semnificativă a rezervei funcționale hepatice cuantificată prin scorul Child Plugh.

Suspiciunea clinică și ecografică se confirmă prin examinare ecografică și Eco-Doppler, angio-CT sau angio-RMN (Fig. 1, 2, 3, 4).



Fig. 1 Ecografie abdominală: tromboză portală dezvoltată pe ficat cirotic; se remarcă trombusul vizualizat în vena portă

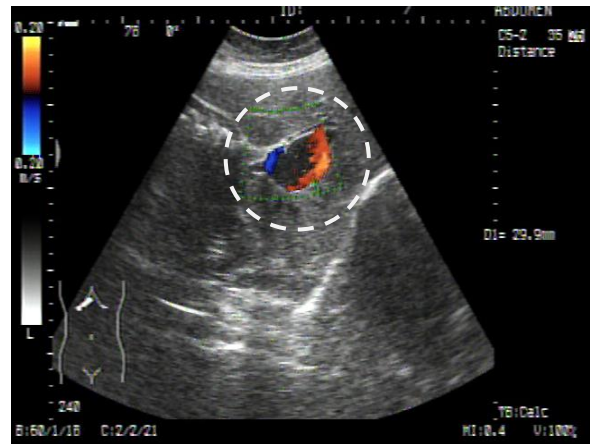


Fig. 2 Eco-Doppler: tromboză portală dezvoltată pe ficat cirotic

TRATAMENT

Tratamentul se face de obicei cu heparină cu greutate moleculară mică administrată în funcție de greutatea corporală: 0,5 mL x 2/zi la 50-60 kg, 0,6 mL x 2/zi la 60-90 kg și respectiv 0,9 mL x 2/zi pe zi la peste 90 kg [10]. Se monitorizează pacientul clinic, biochimic și imagistic (ecografie Doppler, angio CT, angio-RM). Sunt puține studii publicate în literatură cu privire la frecvența, beneficiile și efectele

adverse ale tratamentului anticoagulant în TVP non-neoplazică.

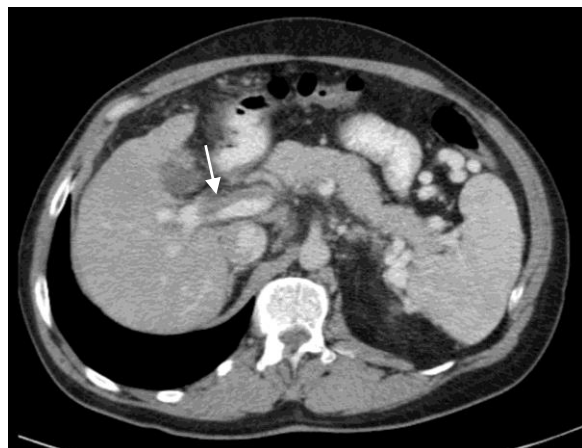


Fig. 3 Examen CT, timp portal: tromboză venă portă

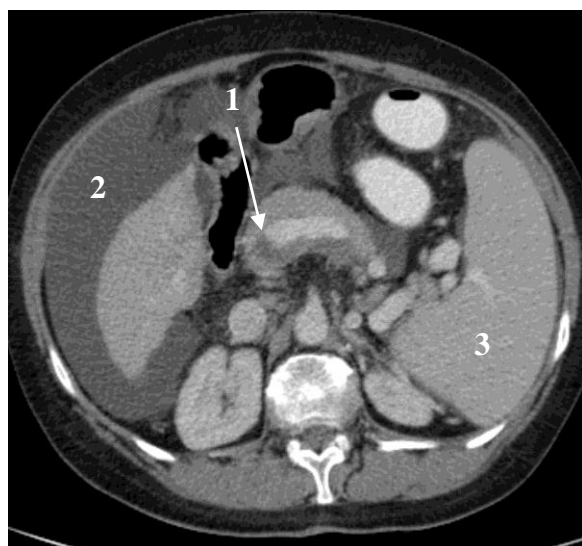


Fig. 4 Examen CT, timp portal: tromboză completă de venă portă (1); se remarcă ascita importantă (2) și splenomegalia importantă (3)

În lipsa consensurilor și a ghidurilor aceste studii recomandă [9,14]:

- instituirea precoce a tratamentului, ideal în primele 14 zile de la instalarea TVP (în practica curentă este extrem de dificil de stabilit vechimea trombozei). Cu cât tratamentul se face mai devreme, cu atât procentul de recanalizare (completă sau parțială) a sistemului port este mai crescut, rata recanalizării fiind variabilă, între 33% și 45%. Aceste procente se pot menține și chiar îmbunătăți sub tratament la 6 și respectiv 12 luni.

- tratamentul odată instituit, cu răspuns favorabil (recanalizare), necesită menținere indefinită în timp. Oprirea anticoagularii aduce pacientul în condițiile fiziopatologice inițiale care au determinat tromboza. Studiul lui Amitrano arată recurența trombozei, la oprirea anticoagularii, într-un procent de 27-38% [12].
- efectele adverse hepatice și extrahepatice ale anticoagularii sunt în general minore, accentuate la cei la care nu s-a obținut recanalizarea. Un factor predictiv cuantificat ușor este numărul de trombocite, mai mic de $50.000 / \text{mm}^3$. Acesta este legat de riscul de sângerare la nivelul tractului digestiv inferior, extracții dentare sau sângerări genitale.

CONCLUZII

Se poate afirma că tratamentul anticoagulant în TVP non-neoplazică din ciroza hepatică este eficient, cu efecte adverse minime. Recanalizarea se obține în aproximativ 50% din cazuri. Tratamentul se menține indefinit în timp datorită riscului crescut de recurență.

Întrucât nu există ghiduri și consensuri internaționale rămân în prezent extrem de multe incertitudini:

- Stabilirea categoriilor de pacienți cu ciroză hepatică în afara celor de pe lista de transplant care ar beneficia de tratament anticoagulant;
- Profilaxia primară a TVP non-neoplazică ar trebui făcută în toate cirozele hepatice?
- Screeningul echografic pentru diagnosticul precoce al TVP non-neoplazice cu raport cost/beneficiu favorabil la ce interval de timp ar fi util (3 luni, 4 luni)?
- În cazul eșecului de obținere a recanalizării se poate recomanda de rutină sunt portosistemic transjugular și transplant?

Toate aceste incertitudini deschid noi arii de cercetare pentru studii multicentrice

și multinaționale care să răspundă întrebărilor privind corecția tulburărilor de coagulare, influenței coagulopatiei și trombocitopeniei asupra evoluției și prognosticului cirozei hepatice. Sunt necesare ghiduri și consensuri care să standardizeze tratamentul tulburărilor hemostazei în ciroza hepatică.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Sogaard KK, Horwath Puho E, Granfack H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 96-101.
2. Zocco MA, DiStasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with Meld scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009; 51: 682-689.
3. Nonami T, Yokohama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology.* 1992; 16: 1995-1998.
4. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transplant.* 2010; 16: 83-89.
5. Northup PG. Hipercoagulation in liver disease. *Clin Liver Disease.* 2009; 13: 109-116.
6. Valla DC, Candat B. Portal vein thrombosis in Adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol.* 2000; 32: 865-871.
7. Garcia Pagan JC, Valla DC, Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol.* 2009; 51: 631-634.
8. Walker AP. Portal vein thrombosis: what is the role of genetics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17: 705-707.
9. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(7): 776-783.
10. Wehster GJ, Buroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(1): 1-9.
11. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005; 54(5): 691-697.
12. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. 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(6): 448-450.
13. Senzolo M. Algorithm for the management of portal vein thrombosis (PVT) in patients with cirrhosis: a prospective case control study. *Hepatol.* 2010; 52: 903A.
14. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32(6): 919-927.