

Akutna tromboza vene porte

Nina Kobilica¹
Flis Vojko¹
Eldar Gadžijev²

Acute thrombosis of a portal vein

¹Oddelek za žilno kirurgijo,
Splošna bolnišnica Maribor

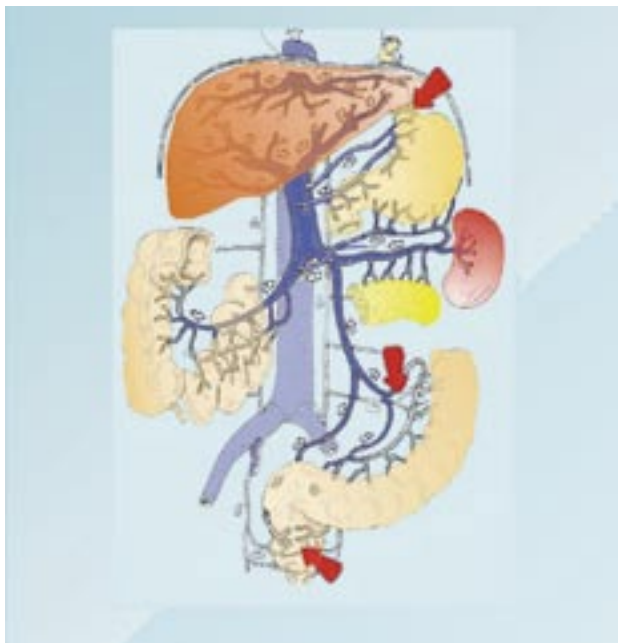
²Oddelek za abdominalno kirurgijo,
Splošna bolnišnica Maribor

Povzetek

Tromboza vene porte ni pogost vzrok za portalno hipertenzijo. Čeprav je mogoče v številnih primerih ugotoviti etiologijo nastanka tromboze vene porte, ostajajo neredki primeri bolnikov, kjer vzrokov ni mogoče natančneje razčleniti. V pričujočem pregledu je predstavljen klinični potek bolezni. Avtorji razpravljajo tudi o možnih načinih zdravljenja.

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is an uncommon cause for portal hypertension. Although several predisposing conditions are known to exist in the background of PVT, there still remains a proportion of patients in whom the etiology is not known. In this review we present the current knowledge about the clinical course of PVT and discuss the treatment options for patients with PVT.



Slika 1. Shematsko so prikazane pomembnejše povezave med portalnim in sistemskim venskim obtokom (rdeče puščice). Pri trombozi vene porte so pogosto obremenjene prav povezave v področju požiralnika, kjer lahko pride do razvoja varic požiralnika in krvavitev.

Uvod

Pojem tromboze vene porte se uporablja za nekaj kliničnih slik, ki se razlikujejo po kliničnem poteku in ki se v literaturi obravnavajo zelo neenotno (1, 2, 3). Pogosto se v okviru enake klinične slike govori zgolj o trombozi zgornje vene mezenterike (3). Na tako neenotno obravnavo vplivata razgibana anatomija portalnega venskega obtoka (slika 1) in ne vedno najbolj natančna diagnostika bolnikov (4), ki je poleg tega tudi izjemno težavna (5). Oba pojma (tromboza vene porte, tromboza zgornje vene mezenterike) bomo na tem mestu uporabljali kot celovito klinično sliko. Kjer bo potrebno, bomo opozorili na razlike.

Nekateri sodijo, da gre za redko klinično sliko (3), drugi pa navajajo (1), da je tromboza vene porte drugi najpogostejši vzrok portalne hipertenzije (tako za cirozo) v državah zahodnega sveta.

Najbolj maligno obliko tromboze vene porte (tudi zgornje mezenterične vene), povzročajočo gangreno ozkega črevesja, je že leta 1895 opisal Elliot (6). A šele leta 1935 sta Warren in Eberhardt jasno razmejila vensko genezo gangrene ozkega črevesja od arterijske (7). Zgodovinsko je bolezen veljala za izjemno zlohotno. Waren in Eberhardt sta navajala umrljivost okoli 34% in samo okoli 5% je bilo bolnikov, ki jih v zgodnjem obdobju bolezni niso operirali. Takšen pogled na to nejasno klinično sliko se je obdržal do pred nekaj let, ko so se pričela pojavljati drugačna poročila (4,5,8).

Po nekaterih podatkih (5,9) je tromboza vene porte vzrok za ishemične okvare črevesja pri 5-15% vseh primerov ishemije črevesja. Bolniki imajo zelo nespecifične klinične simptome. V akutnem obdobju bolezni se pojavljajo bolečina v trebuhu brez napetosti trebušne stene, bruhanje in navzea. Primarna tromboza naj bi bila vzrok pri 25-55% bolnikov. Napredek v diagnostiki je prinesel nekoliko boljše razumevanje te nejasne klinične slike, njeno bolj zgodnje prepoznavanje, zmanjšal pa je tudi pogostnost laparatomij v zgodnjem obdobju bolezni (1, 5, 8, 9). O zdravljenju ni enotnih priporočil (4, 5, 8), vendar se nakazuje (1, 4, 8), da je umrljivost ob hitrem in ustreznem ukrepanju v zgodnjem obdobju neznatna. V kasnem obdobju se lahko pojavi portalna hipertenzija z vsemi zapleti.

1. Primer

53 letna pacientka je bila sprejeta v bolnišnico zaradi hudih bolečin v trebuhu. Bolečine so se pričele teden dni pred sprejemom v bolnišnico. Spremljala jih je visoka temperatura. V anamnezi je bilo mogoče najti podatek o operiranih žolčnih kamnih in jemanju kontracepcijskih

tablet. Toda žolčni kamni so bili operirani pred desetimi leti, kontracepcijske tablete pa je prav tako prenehala jemati leta pred sprejemom. Doplerska UZ preiskava in CT preiskava sta pokazali, da gre za trombozo vene porte. Testi za hepatitis so bili negativni. Razen povišanih vrednosti CRP drugih pomembnih sprememb v laboratorijskih preiskavah ni bilo najti. Koagulacijski testi so bili v fizioloških mejah. Morebitnih protrombotičnih dejavnikov ni bilo mogoče najti (razpredelnica 1). Pacientko smo pričeli zdraviti z znotrajvenskim dajanjem heparina in nadaljevali z antikoagulacijskim zdravljenjem s kumarini. Pacientka ima še vedno občasne bolečine v trebuhu – predvsem zaradi povečane vranice. Leto dni po akutnem obdobju je mogoče najti sorazmerno slabo rekanalizacijo vene porte s povečano vranico (slika 2). Endoskopsko zaenkrat nima znakov razvoja varic požiralnika.

2. Primer

35 letna pacientka je bila operirana zaradi ledvičnih kamnov. Med operacijo je prišlo do krvavitve iz spodnje vene kave. Pri kirurškem ustavljanju krvavitve so bili nastavljeni tudi šivi v bližini vene porte. Takoj po operaciji so se pokazali znaki tromboze vene porte. Koagulacijski testi so bili v fizioloških mejah. Protrombotičnih dejavnikov ni bilo mogoče najti (razpredelnica 1). Pacientka je bila od začetka zdravljena z znotrajvenskim dajanjem heparina. Nadaljevali smo z dajanjem kumarinskih derivatov. Po letu dni smo antikoagulacijsko zdravljenje ukinili. Vena porte je bila na kontrolni CT preiskavi popolnoma prehodna (slika 3).



Slika 2. CT abdominalna pri pacientki iz primera 1. Vidna je povečana vranica z močno razširjeno v. lienalis (puščica). Vzrok nastanka tromboze v tem primeru ni bil popolnoma pojasnjen.

3. Primer

44 letni bolnik je bil operiran zaradi hemangioma jeter. Napravljena je bila desna hepatektomija. Po operaciji se je pri bolniku pojavila tromboza vene porte brez jasno izraženih težav. NMR preiskava po operaciji je pokazala jasno ravzito kavernožno transformacijo (slika 4). Nekaj mesecev po operaciji je bolnik pričel tožiti o otekanju obeh goleni. Klinično edemov ni bilo. Ponovne preiskave so pokazale normalne pretoke krvi znotraj portalnega povirja. Koagulacijski testi so bili v fizioloških mejah. Protrombotičnih dejavnikov ni bilo mogoče najti. Bolniku nismo predpisali antikoagulacijskega zdravljenja.

Razpravljanje

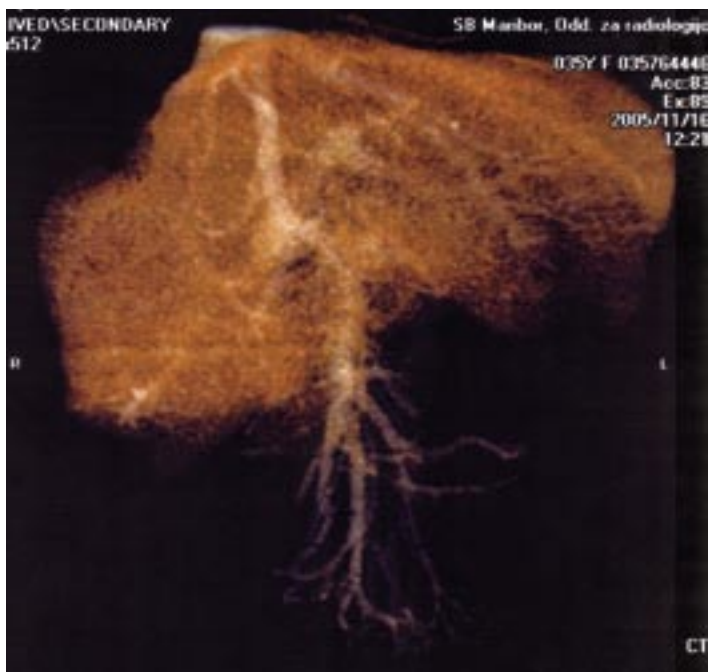
Trombotične zapore portalnega venskega obtoka lahko po vzroku ločimo na primarne in sekundarne, po trajanju pa na akutne, subakutne in kronične (2,3,9). Klinična simptomatika je odvisna od lege zapore in od razvitosti kolateralnih povezav med portalnim venskim obtokom in sistemskim venskim obtokom. Glede na obseg in lego zapore lahko tromboza portalnega venskega sistema povzroči portalno hipertenzijo. Portalna hipertenzija je označena kot tisto stanje, kjer tlaki v portalnem venskem

obtoku presegajo 10 mmHg (10). Običajno se tlaki v portalnem venskem sistemu gibajo med 5 in 10 mmHg (10). Ekstrahepatična zapora v porte lahko povzroči portalno vensko hipertenzijo. Klasično jo prištevamo med tako imenovane presinusoidalne zapore (10). Vzrokov zanjo je veliko. Med njimi je tudi tromboza.

Če etiologija trombotične zapore ni znana, govorimo o primarni ali idiopatski trombozi. Če je etiologija znana, govorimo o sekundarni trombozi. Ocenjuje se, da lahko vzrok za trombozo portalnega venskega sistema ugotovimo pri treh četrтинah bolnikov (2, 3).

Vzroki so zelo pestri (razpredelnica 1). Protrombotična stanja (pridobljena ali prirojena) so pogosta, a jih prav pri bolnikih z okvaro jeter težko opredeliti, saj pogosto ni jasno ali gre za vzrok ali posledico (11). Protrombotična stanja zaradi pridobljenih motenj v sistemu strjevanja krvi lahko najdemo pri številnih bolezenskih stanjih: povzročajo jih neoplazme, velike operacije, vnetne bolezni v trebušni votlini, ipd (2, 3). Nekatera protrombotična stanja, kot sta denimo odpornost na aktivirani protein C ali mutacije protrombina, je mogoče ugotoviti z molekulskimi metodami, vendar meritve proteina C, proteina S in pomanjkanja antitrombina III v plazmi pri takih bolnikih povzročajo napake, saj so vrednosti teh proteinov lahko lažno nizke prav zaradi prisotnosti akutne tromboze (2, 3). Oralna kontracepcija naj bi bila vzrok za trombozo vene porte pri 9-18% vseh takih tromboz pri mladih ženskah (12, 13, 14, 15). Med pogoste vzroke prištevajo tudi vnetna stanja kot so portalna piemija, amebni kolitis ali sepsa nasploh (14,16,17). Pri novorojenčkih je okužba nasploh najbolj pogost vzrok tromboz vene porte (pri okoli 52% vseh primerov – (18)). Vzroki so lahko tudi polivalentni, kar pogosto onemogoča njihovo natančno ugotavljanje v praksi oziroma ga pušča v območju domnev.

Trombotična zapora portalnega obtoka mnogokrat ostaja klinično tiha. Klinična slika je kajpak odvisna od obsega tromboze, obsega prizadetosti žilja in obsega prizadetosti črevesja. A vzrokov za klinično nemost je več in vsi niso natančno pojasnjeni. Eden izmed njih leži v anatomskih razlikah - vsi bolniki nimajo enako razvitih kolateralnih povezav med sistemskim in portalnim venskim obtokom. Deloma pripisujejo klinično nemost tudi dilataciji jetrnega arterijskega sistema (19). Organizem skuša tako nadomestiti zmanjšan pretok krvi skozi portalni venski obtok. Največji delež pa je verjetno treba pripisati hitremu razvoju (nekaj dni) venskih kolateral, ki obidejo trombotično zaporo in so v literaturi opisane kot kavernožna transformacija (20) - (slika 4).



Slika 3. 3D CT rekonstrukcija portalnega sistema pri pacientki iz primera 2. Rekonstrukcija je bila napravljena leto dni po nastanku tromboze vene porte. Portalni sistem je normalno prehodan. Ker je bil pri pacientki vzrok nastanka kirurški, je bilo v tem obdobju antikoagulacijsko zdravljenje ukinjeno.

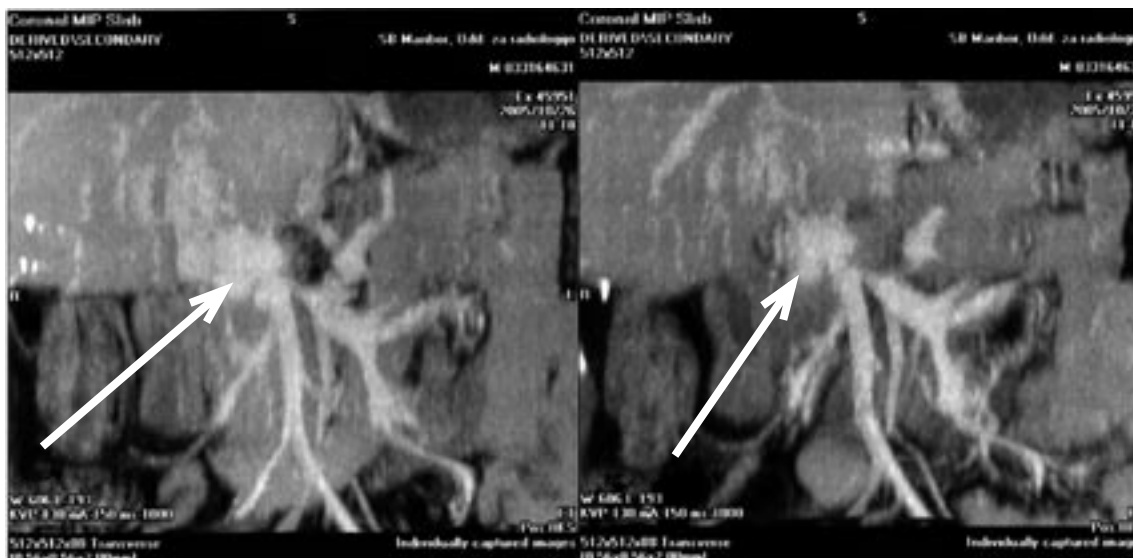
Pri bolnikih, kjer je trombotična zopora v portalnem obtoku tako obsežna, da nadomestni mehanizmi ne zmorejo preprečiti znatnega venskega zastoja, se pojavijo simptomi in je vodilni klinični znak huda bolečina v trebuhu, ki se običajno pojavlja v umbilikalni regiji in ima pogosto naravo kolike. Četudi se klinična simptomatika med bolniki zelo razlikuje, več kot 75% bolnikov obišče zdravnika zaradi bolečin v trebuhu šele po preteklih 48 urah (21). Navzea, bruhanje in driska so pogosti spremljevalci bolečine. Hematemeza ali melena se pojavljata pri okoli 15% bolnikov, okultno kri v blatu pa je mogoče najti pri več kot 50% simptomatskih bolnikov (21). Pri bolnikih z napredujočo trombozo se v nekaj dnevih pojavijo dvig telesne temperature, značilna otrdelost trebušne stene in peritonitis (3). Gre za klinične znake, ki so posledica gangrene črevesja.

Bolezen se pri simptomatskih bolnikih pojavlja s tako neznačilnimi kliničnimi znaki, da je potrebno nanjo predvsem pomisliti. Preiskave krvi niso v veliko pomoč. Povišana raven laktatov s presnovno acidozo je pri tej bolezenski sliki kasen znak gangrene črevesja. Nativna rentgenska slika abdomna kaže znake, značilne za ishemijo črevesja, le pri okoli 5% bolnikov (22). Dvojna barvna doplerska preiskava lahko pokaže strdke v portalnem obtoku. Pomembna je zaradi tega, ker hkrati kaže morfologijo in dinamiko (23), kar ostali, pogosto uporabljeni preiskavi (CT, NMR) ne zmoreta. Njena najbolj šibka stran je dejstvo, da interpretacija zahteva izjemno izkušenega preiskovalca.

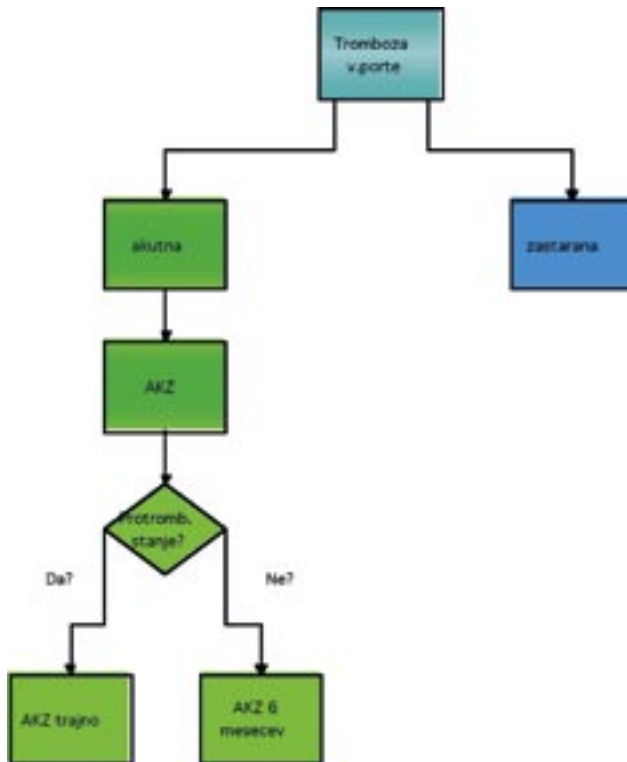
Računalniška tomografija z rabo kontrasta (CT) prikaže trombozo v portalnem venskem obtoku v več kot 90% vseh primerov (4, 13, 21). Pri bolnikih, kjer obstaja tehten sum, da gre za trombozo v portalnem obtoku, jo je potrebno opraviti nemudoma (4). Magnetna resonanca (NMR) ima zelo dobro občutljivost in specifičnost, a ni dosegljiva v vseh ustanovah (24). Včasih je potrebno opraviti tudi selektivno angiografijo, ki lahko pokaže upočasnjeno polnjenje mezenteričnih ven ali zastoj kontrasta v arterijskih arkadah (25). Slednji podatki lahko pomagajo razčleniti odgovor na vprašanje ali se je proces pričel v majhnih venah oporka ali morda v velikih venah portalnega venskega obtoka (*v.lienalis*, *v.mesenterica superior*, *v.portae*). Protrombotična stanja običajno sprožijo nastanek procesa v majhnih venah arkad. Zunanja kompresija (denimo tumor) praviloma sproži nastanek procesa v velikih venah.

Nekateri avtorji priporočajo (1, 3) da naj se ob potrjeni diagnozi ob ostalih preiskavah opravijo še preiskave proteina C, proteina S ter faktorja V Leiden. Prav tako je potrebno izključiti hiperhomocisteinemijo in paroksizmalno nočno hemoglobinurijo. Punkcija kostnega mozga se opravi ob sumu na mieloproliferativne motnje.

Zdravljenje v akutnem obdobju je praviloma konzervativno. Kirurški poseg v akutnem obdobju je indiciran samo ob razvijajoči se gangreni črevesja. Ob potrjeni diagnozi pričnemo v akutnem obdobju zdraviti z enkratnim intravenskim odmerkom heparina (5000 IE) in nadaljujemo s trajno sistemsko infuzijo heparina, pri čemer odmerke prilagodimo gibanju koagulacijskih



Slika 4. NMR portalnega sistema pri pacientu iz primera 3. Vidna je dobro razvita kavernozna transformacija (puščica). Pretoki skozi portalni sistem so v fizioloških mejah. Pri bolniku ni bilo potrebno uvesti antikogulacijskega zdravljenja.



Slika 5. Drevo odločanja o AKZ pri akutnih primerih: pri akutnih primerih tromboze vene porte lahko antikoagulacijsko zdravljenje prekinemo po šestih mesecih, če v ozadju ni protrombotičnih stanj. (AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje)



Slika 6. Drevo odločanja o AKZ pri zastarani trombozi vene porte. (AKZ – antikoagulacijsko zdravljenje)

Protrombotična stanja

- Pomanjkanje antitrombina III
- Pomanjkanje proteina C
- Pomanjkanje proteina S
- Mutacije gena za faktor V Leiden
- G20210A mutacija protrombinskega gena
- Antifosfolipidna protitelesa
- Raba oralne kontracepcije
- Nosečnost
- Neoplazme

Hematološke bolezni

- Prava policitemija
- Esencialna trombocitopenija
- Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Vnetna stanja

- Pankreatitis
- Peritonitis in sepsa
- Vnetne bolezni črevesja
- Divertikulitis

Druga vnetja

Pooperativna stanja

- Abdominalne operacije
- Splenektomija
- Skleroterapija varic požiralnika

Ciroza jeter in portalna hipertenzija

Različni drugi vzroki

- Tope in ostre poškodbe abdomna
- Dekompresijska bolezen

Razpredelnica 1. Nekateri znani vzroki za nastanek tromboze vene porte

testov. Nekatera zadnja poročila kažejo (1, 26, 27), da se ob ustreznem antikoagulacijskem zdravljenju (AKZ) rekanalizira več kot 90 % tromboz, ob zamujanju z antikoagulacijskim zdravljenjem pa rekanalizacij praktično ni opaziti. Litična terapija se zaenkrat ni pokazala kot boljši postopek zdravljenja, predvsem zaradi prevelikega časovnega razmaka med nastankom procesa in pričetkom zdravljenja (3, 27). Antikoagulacijsko zdravljenje praviloma nadaljujemo s kumarinskimi derivati. Z njim pričnemo takoj, ko izključimo možnost nastanka nekroz v črevesju. O trajanju zdravljenja s kumarinskimi derivati ni enotnih priporočil in je odvisno tudi od vzrokov nastanka tromboze (1, 26, 27). Pri odsotnosti jasnih protrombotičnih stanj je mogoče antikoagula-

cijsko zdravljenje s kumarinskimi derivati omejiti na obdobje šestih mesecev do enega leta (3) (primer 2), pri nekaterih primerih pa ga sploh ni potrebno pričeti (primer 3). Pri ostalih se lahko odločimo tudi za trajno antikoagulacijsko zdravljenje (primer 1). Odločitev o trajanju je odvisna predvsem od razjasnitve vzroka in od razvoja same bolezni. Običajno se o trajanju AKZ odločamo po skrbni razčlenitvi vsakega posameznega primera (glej prvo in drugo drevo odločanja).

Posebno skupino predstavljajo bolniki s cirozo jeter in razširjenimi varicami požiralnika, kjer se ravnamo po smernicah za zdravljenje takih bolnikov (28, 29).

Kirurško zdravljenje v akutnem obdobju tromboze vene porte je omejeno na reševanje morebitnih vzrokov akutnega abdomna (3). V redkih primerih se pojavi nekroza črevesja s segmentnimi infarkti ali prizadetostjo večjih odsekov. Obseg resekcije črevesja je praviloma zelo

konzervativen. Pogosto se odločimo za relaparatomijo po 24 urah z namenom, da bi ohranili čim več za preživetje zmožnega črevesja (30, 31).

Pri bolnikih, ki preidejo v kronično obdobje bolezni, se lahko pojavijo klasični znaki portalne hipertenzije. Te bolnike zdravimo po smernicah, veljavnih za bolnike s krvavitvijo iz varic požiralnika zaradi portalne hipertenzije (28, 29).

Zaključek

Napredek diagnostičnih postopkov je pripomogel k boljšemu razumevanju procesov in klinične slike nastanka akutne tromboze vene porte. Zgodnja diagnoza in takojšnje antikoagulacijsko zdravljenje bistveno izboljšata dolgoročno prognozo pri takih bolnikih. Kirurgija v akutnem obdobju je omejena na reševanje vzrokov morebitnega akutnega abdomna.

Literatura

1. Condat B, Valla D. *Thrombose de la veine porte*. *Presse Med* 2003;32:1460-5.
2. Sobhonslidusk A, Reddy KR. *Portal vein thrombosis: a concise review*. *Am J Gastroenterology* 2002;97:535-41.
3. Kumar S, Sarr GM, Kamath PS. *Mesenteric venous thrombosis*. *N Eng J Med* 2001;23:1683-1688.
4. Joh JH, Kim DI. *Mesenteric and portal vein thrombosis: treated with early initiation of anticoagulation*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:204-208.
5. Brunaud L, Antunes L, Adler SC *et al*. *Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative treatment*. *J Vasc Surg* 2001;34:673-9.
6. Elliot JW. *The operative relief of gangrene of intestine due to occlusion of the mesenteric vessels*. *Ann Surg* 1895;21:9-23.
7. Warren S, Eberhardt TP. *Mesenteric venous thrombosis*. *Gastroenterology* 1935;61:102-21.
8. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC *et al*. *Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity*. *J Vasc Surg* 2001;34:680-4.
9. Rhee RY, Gloviczki P. *Mesenteric venous thrombosis*. *Surg Clin North Am* 1997;77:327-38.
10. Groszman RJ, de Franchis R. *Portal hypertension*. V: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC eds. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998;387-452.
11. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA *et al*. *Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis*. *Hepatology* 2000;31:345-8.
12. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. *Mesenteric venous thrombosis – 1911 to 1984*. *Surgery* 1987;101:383-8.
13. Harvard TR, Green D, Bergan JJ, Rizzo RJ *et al*. *Mesenteric venous thrombosis*. *J Vasc Surg* 1989;9:328-33.
14. Webb LJ, Sherlock S. *The aetiology, presentation and natural history of extrahepatic portal venous obstruction*. *Q J Med* 1979;192:627-39.
15. Capron JP, Lemay JL, Muir JF *et al*. *Portal vein thrombosis and fatal pulmonary thromboembolism associated with oral contraceptive treatment*. *J Clin Gastroenterol* 1981;3:295-8.
16. Valla D, Casadevall N, Huise MG *et al*. *Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective valuation of primary myeloproliferative disorders*. *Gastroenterology* 1988;94:1063-9.
17. Macpherson AIS. *Portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction. A review of 40 cases*. *J R Coll Surg Edinb* 1984;29:4-10.
18. Witte CL, Brewer ML, Witte PH *et al*. *Protean manifestations of the pylethrombosis. A review of thirty-four patients*. *Ann Surg* 1985;202:191-202.
19. Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ *et al*. *Hemodynamic during liver transplant: the interaction between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flow*. *Hepatology* 1992;16:715-8.
20. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. *Portal vein thrombosis: a review*. *Am J Med* 1992;92:173-82.
21. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT *et al*. *Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s*. *J Vasc Surg* 1994;20:688-97.

22. Tomchik FS, Wittenberg J, Ottinger LW. *The roentgenographic spectrum of bowel infarction.* Radiology 1970;96:249-60.
23. Kidambi H, Herbert R, Kidambi AV. *Ultrasonic demonstration of superior mesenteric and splenoportal venous thrombosis.* J Clin Ultrasound 1986;14:199-201.
24. Haddad MC, Clark DC; Sharif HS et al. *MR, CT and ultrasonography of splanchnic venous thrombosis.* Radiol 1992;17:34-40.
25. Clark RA, Gallant TE. *Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum.* AJR 1984;142:555-62.
26. Lagasse JP, Bahallah ML, Salem N et al. *Thrombose aigue du systeme porte. Traitement par alteplase et heparine seule chez 10 malades.* Gastroenteol Clin Biol 1997;21:919-23.
27. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. *Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy.* Hepatology 2000;32:466-70.
28. deFranchis R. *Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveo III Consensus Workshop on definition, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension.* J Hepatol 2000;33:846-52.
29. Bosch J, Garcia-Pagan JC. *Prevention of variceal rebleeding.* Lancet 2003;361:952-54.
30. Khodadadi J, Rosenzweig J, Nacash N et al. *Mesenteric vein thrombosis: the importance of a second look operation.* Arch Surg 1980;115:315-7.
31. Levy PJ, Krausz MM, Manny J. *The role of second look procedures in improving survival time for patients with mesenteric venous thrombosis.* Surg Gynecol Obstet 1990;170:287-91.