

Le trombosi del sistema portale

Thrombosis of the portal venous system

D. Sacerdoti, G. Serianni, S. Gaiani, M. Bolognesi, G. Bombonato, A. Gatta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Clinica Medica 5, Università degli Studi di Padova

Indirizzo per corrispondenza:

Prof. David Sacerdoti - Clinica Medica 5 - Via Giustiniani 2 - 35100 Padova

Tel. 0498212300 - Fax 0498754179 - E-mail: david.sacerdoti@unipd.it

Sommario

La trombosi portale rappresenta una causa rara di ipertensione portale che oggi viene diagnosticata con maggior facilità per l'affinamento delle metodiche di imaging, in particolare quelle ecografiche. La prevalenza è dell'1% circa, del 7% (0,6-17%) nella cirrosi epatica, del 35% circa nell'epatocarcinoma. Le cause più comuni di trombosi portale sono: i disordini mieloproliferativi, il deficit di proteine anticoagulanti, le mutazioni geniche protrombotiche, la cirrosi con ipertensione portale, l'epatocarcinoma. Per lo sviluppo di trombosi portale è spesso necessaria la presenza di due o più fattori, locali e sistemici, come uno stato trombofilico su base genetica ed un episodio infettivo o un intervento chirurgico addominale. E' utile clinicamente dividere la trombosi portale in cirrotica e non-cirrotica. La trombosi portale è inoltre tradizionalmente classificata in acuta e cronica, ma spesso è difficile distinguerle. L'indagine di primo livello per la diagnosi di trombosi portale è rappresentata dall'eco-color-Doppler; in alternativa possono essere usate angio-RM e angio-TC. Le conseguenze della trombosi portale sono rappresentate principalmente dalla necrosi intestinale ischemica nelle forme acute e dalle varici esofagee nelle forme croniche, che hanno una storia naturale diversa a seconda della presenza o meno di cirrosi. Non vi sono studi adeguati sulla terapia della trombosi portale, che attualmente consiste nell'anticoagulazione, a cui può essere associata la trombolisi, sulla quale non vi è però casistica adeguata. Nella trombosi cronica è indicata l'anticoagulazione, probabilmente anche nella cirrosi, ed eventualmente il beta-bloccante. Ovviamente importante è la terapia della patologia di base.

Parole chiave: Trombosi della vebe parta, Ipertensione Portale; Cirrosi Epatica

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is a rare cause of portal hypertension. Its diagnosis has been facilitated by improvements in imaging techniques, in particular Doppler sonography. The prevalence is about 1% in the general population, but much higher rates are observed in patients with hepatic cirrhosis (7%, range 0.6-17%), particularly those who also have hepatocellular carcinoma (HCC) (35%). The most common causes of PVT are myeloproliferative disorders, deficiencies of anticoagulant proteins, prothrombotic gene mutations, cirrhosis with portal hypertension, and HCC. Its development often requires the presence of two or more risk factors (local and/or systemic), e.g., a genetically determined thrombophilic state plus an infectious episode or abdominal surgery. It is clinically useful to distinguish between cirrhotic and non-cirrhotic forms. Portal vein thrombosis is also traditionally classified as acute or chronic, but this distinction is often difficult. Color Doppler ultrasound is the first-line imaging study for diagnosis of PVT; magnetic resonance angiography and CT angiography are valid alternatives. The main complications are ischemic intestinal necrosis (in acute PVT) and esophageal varices (in chronic cases); the natural history of the latter differs depending on whether or

not the thrombosis is associated with cirrhosis. The treatment of choice for PVT has never been adequately investigated. It is currently based on the use of anticoagulants associated, in some cases, with thrombolytics, but experience with the latter agents is too limited to draw any definite conclusions. In chronic thrombosis (even forms associated with cirrhosis), anticoagulant therapy is recommended and possibly, beta-blockers as well. Naturally, treatment of the underlying pathology is essential.

Key words: Portal vein thrombosis; Portal hypertension; Hepatic cirrhosis

Introduzione

Il sistema portale, costituito dalle vene mesenteriche e splenica e dalla vena porta, è un sistema venoso la cui peculiarità è quella di non comunicare direttamente con quello sistemico, ma di interpersi tra due reti venose: quella spleno-pancreatico-mesenterica e quella sinusoidale epatica. L'occlusione dei vasi portali determina quindi una congestione degli organi afferenti con aumento delle pressioni venose e sviluppo di circoli collaterali. Gli effetti a valle, ove vi è una riduzione o annullamento dei 2/3 della perfusione del fegato, sono invece molto meno rilevanti, specie nelle forme non-cirrotiche, ed anche meno noti. La cosiddetta arterial "buffer" response [1], ossia la vasodilatazione arteriosa epatica con aumento del flusso a compenso della riduzione di quello portale, e lo sviluppo di circoli collaterali porto-portali, compreso il cavernoma, mantengono un adeguato flusso epatico, un po' come avviene negli shunts chirurgici tipo porto-cava, anche se con elevate pressioni. Il quadro clinico che ne consegue è variabile a seconda dell'estensione della trombosi, della rapidità con cui essa si instaura e della presenza o meno di cirrosi.

Diverso è il caso in cui la trombosi interessa solo una branca portale a cui consegue un'atrofia del lobo interessato dalla trombosi ed una ipertrofia di quello controlaterale, fenomeno utilizzato nella terapia chirurgica resettiva dell'epatocarcinoma su cirrosi [2].

La prevalenza di trombosi del sistema portale riportata in letteratura è estremamente variabile a causa della diversità e spesso aspecificità della sintomatologia e quindi della difficoltà diagnostica. In una casistica autoptica recentemente pubblicata [3] (quasi 24000 casi, 84% di tutte le morti ospedaliere tra il 1970 ed il 1982) la prevalenza di trombosi è risultata dell'1,1%. La prevalenza di trombosi portale nei pazienti con cirrosi epatica è risultata del 6%, del 4,5% nei cirrotici senza HCC, del 14,3% in quelli con associato HCC. La prevalenza di trombosi portale nei pazienti con malattie mieloproliferative è risultata del 3%. Quindi la maggior parte delle trombosi portali era associata a malattie neoplastiche epatiche, primitive (prevalenza di trombosi portale del 5,7% in pazienti non-cirrotici, del 14,3% in pazienti cirrotici) o metastatiche (prevalenza di trombosi portale del 3,3%).

In quest'ultimo decennio grazie all'affinamento di metodiche non invasive (eco-Doppler, TC e RM) in grado di valutare accuratamente i vasi addominali ed il loro flusso, la diagnosi di trombosi portale è divenuta senz'altro molto più frequente, consentendo di ottenere un quadro nuovo di questa condizione. Contemporaneamente si è assistito ad un importante sviluppo delle conoscenze nel campo dei disordini emocoagulativi ereditari ed acquisiti che hanno portato ad una migliore comprensione delle cause delle trombosi venose.

Questo lavoro si propone di associare ad una revisione della nostra casistica di trombosi portale una messa a punto delle conoscenze attuali sulla trombosi portale cirrotica e non cirrotica.

Eziologia

L'eziologia delle trombosi del sistema portale è spesso polifattoriale. I fattori implicati, indicati nella Tabella I, comprendono i disordini protrombotici ereditari o acquisiti, altri fattori trombofilici e i fattori locali.

Trombosi portale non cirrotica

In una percentuale variabile tra il 40 ed il 70% dei pazienti con trombosi portale non-cirrotica sono presenti fattori trombofilici singoli o associati, ereditari o acquisiti, nel 10-40% una causa locale, mentre nel 20% circa non è identificabile alcuna causa [4,5].

Trombofilie ereditarie

I disordini ereditari possono essere distinti in due categorie a seconda della loro frequenza nella popolazione. I più comuni, con un prevalenza nella popolazione generale stimata >2% e legati ad un minor rischio trombogeno (rischio relativo= 2-8), sono: la mutazione del fattore V di Leiden, del fattore II G20210 e del gene per la metilene-tetra-idrofolato reduttasi (MTHFR). Meno frequenti, con una prevalenza stimata < 4%, ma legati però ad un alto rischio trombogeno (rischio relativo= circa 10), sono: il deficit di proteina C, di proteina S e di Antitrombina III.

La mutazione a carico del fattore V di Leiden (FVL), che determina una riduzione della neutralizzazione del fattore V da parte della proteina C attivata [6], è presente più nelle trombosi delle vene sovraepatiche (ca. 25%) [7] e degli arti inferiori [5] che nelle trombosi portali ove è presente in circa il 5% dei casi [8]. La mutazione in posizione 20210 del gene per la protrombina è associata a livelli plasmatici elevati di protrombina e sembra avere una prevalenza maggiore nei soggetti con trombosi delle vene sovraepatiche o della v. porta rispetto ai controlli [4]. La mutazione C-T nella posizione 677 del gene per la MTHFR, quando presente in forma omozigote, è associata ad elevati livelli plasmatici di omocisteina e ad aumentato rischio di trombosi venose [9]. Recentemente si è visto però che nelle trombosi portali non vi è una maggiore prevalenza dello stato omozigote per l'MTHFR rispetto alla popolazione sana Europea (ca. 10%) [4]. Per quanto concerne i deficit di proteina C, S ed antitrombina, la prevalenza di queste anomalie nella popolazione generale di origine caucasica è bassa (< 4%) ma il rischio relativo associato di trombosi nella forma eterozigote è alto (ca. 10 volte). In particolare il deficit di proteina C è stato rilevato in circa il 10-30% dei pazienti con trombosi portale non cirrotici mentre una minor frequenza è stata rilevata per i deficit di proteina S e ATIII (4-5%) [9-12]. Altri Autori hanno riscontrato un deficit di proteina S nel 30% mentre non hanno trovato in alcun paziente un deficit di proteina C [4]. Nella valutazione di queste alterazioni bisogna tenere conto anche della difficoltà di rilevare l'effettiva primarietà della forma viste le numerose condizioni che possono determinare una riduzione secondaria di tali fattori a livello plasmatico (CID, infezioni ed in particolare insufficienza epatica di varia natura).

Fattori protrombotici acquisiti

Anche tra i fattori protrombotici acquisiti ve ne sono di meno frequenti, quali malattie mieloproliferative, sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed emoglobinuria parossistica notturna, e di più frequenti, come l'uso di contraccettivi estroprogestinici, gravidanza, post-partum, stati infiammatori, neoplasie e iperomocisteinemia. E' ben nota l'associazione con le patologie neoplastiche, in particolare le forme mieloproliferative, che sono causa di trombosi portale e delle vene sovraepatiche rispettivamente nel 30-40% e 50% [4,13]. Per quanto riguarda l'associazione con la presenza di anticorpi antifosfolipidi, circa 1/5 dei pazienti con trombosi a carico delle vv. sovraepatiche ed 1/10 di quelli con trombosi della v. porta presentano positività per anticorpi antifosfolipidi [4].

Fattori locali

I fattori locali sono divisibili in tre categorie: la prima comprende le alterazioni infiammatorie locali (onfalite neonatale, diverticolite, appendicite, pancreatite, ulcera duodenale, colecistite, linfadenite tubercolare, malattie croniche intestinali); la seconda è in rapporto con manipolazioni locali in corso di interventi chirurgici, il più frequente dei quali è senz'altro la splenectomia, in cui però si associa anche la riduzione del flusso portale; la terza si riferisce alle neoplasie degli organi addominali che determinano compressione e/o invasione dei vasi portali. In realtà nella maggioranza di queste situazioni vi è la contemporanea presenza di meccanismi differenti. Negli stati infiammatori o settici è stata dimostrata un'associazione tra batteriemia da *Bacteroides* e trombosi portale e mesenterica [14]. Lo sviluppo di trombosi portale in corso di colite ulcerosa è abbastanza variabile, con una incidenza che varia dall'1.3 % [15] al 39% (in uno studio autoptico) [16]. Nella pancreatite cronica, una trombosi spleno-portale si può trovare nel 13% dei pazienti ed è per lo più dovuta o alla compressione da parte delle pseudocisti o ad una pancreatite acuta [17]. Nel trapianto di fegato la trombosi portale è

un'evenienza rara con un'incidenza del 2%, specie in bambini, nel trapianto da cadavere e dello 0,5-2% per il trapianto da vivente.

Trombosi portale cirrotica

Nella cirrosi la trombosi portale ha una prevalenza del 2-26% [18]. I dati sono molto variabili in base all'epoca degli studi. Nella nostra esperienza la prevalenza era del 3,8% quando la diagnosi veniva posta mediante angiografia (420 pazienti), ed è attualmente del 6.6% con l'uso routinario dell'ecocolore-Doppler (1500 pazienti) [19]. Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto, e quindi con malattia più avanzata, la prevalenza è dell'8.4% con un'incidenza del 7.4% [18]. Il fattore patogenetico più importante è stato considerato la stasi ematica dovuta all'ipertensione portale, che determina un rallentamento del flusso, ma questo non è mai stato dimostrato e fattori locali e trombofilici ereditari o acquisiti sono altrettanto importanti. Anche la terapia con beta-bloccante dell'ipertensione portale, la quale determina un ulteriore rallentamento del flusso portale, non sembra aumentare il rischio di trombosi portale.

Disordini ereditari

Sul ruolo delle mutazioni genetiche nella patogenesi della trombosi portale cirrotica non vi è accordo. La mutazione del fattore V di Leiden secondo alcuni [20] sarebbe più frequente nei pazienti cirrotici con trombosi portale rispetto a quelli senza trombosi portale o in quelli con trombosi e fegato sano, mentre altri [21] non hanno riscontrato alcuna differenza. La mutazione 20210 G—A del gene della protrombina in uno studio è risultata significativamente più frequente nei cirrotici con trombosi portale ed anche l'unica variabile indipendente di rischio, aumentando sino a 5 volte il rischio di PVT [22], ma tali risultati non sono stati confermati da altri [21]. I deficits di proteine antitrombotiche, C, S e ATIII, sono difficili da valutare nei pazienti cirrotici a causa della ridotta sintesi epatica: il riscontro di livelli simili nei pazienti cirrotici con e senza trombosi portale sembra suggerire che queste alterazioni non giochino un ruolo fondamentale nella patogenesi della trombosi portale cirrotica [20]. La cirrosi epatica è anche una delle cause acquisite di iperomocisteinemia, che però non sembra associata ad un aumentato rischio di trombosi portale [22]. La presenza di anticorpi anticardiolipina è risultata abbastanza frequente nei pazienti cirrotici, tuttavia pare che questo sia un epifenomeno del danno epatico [22].

Fattori protrombotici acquisiti

Nei pazienti con cirrosi in fase avanzata, in lista d'attesa per trapianto, fattori predittivi specifici di trombosi portale non ne sono stati riscontrati. Infatti i fattori predittivi indipendenti sono risultati assai aspecifici: un basso numero di piastrine ed una storia di sanguinamento da varici. In particolare la conta piastrinica sembra essere inversamente correlata alla probabilità di trombosi [19]. Tra le anomalie acquisite della coagulazione si è visto che nella cirrosi avanzata con trombosi portale i livelli di fattore VIII sono significativamente diminuiti (40%), probabilmente per consumo durante il processo trombotico, a differenza della cirrosi senza trombosi portale in cui essi sono elevati, probabilmente da produzione extraepatica, da anomalie della proteina o da riduzione del catabolismo [23]. Nella cirrosi epatica è stata anche descritta una iperfibrinolisi, con aumentati livelli di D-dimero, da attivazione primaria della coagulazione, ritardata clearance epatica dell'attivatore tissutale del plasminogeno e ridotta sintesi epatica di inibitori del processo fibrinolitico. In particolare i livelli di D-dimero sono molto aumentati nei pazienti con malattia più grave ed ancor più nei pazienti con trombosi portale. Pertanto nella cirrosi epatica avanzata i livelli di D-dimero e di fattore VIII possono quindi essere utilizzati solo per escludere la presenza di trombosi portale [23].

Fattori locali

Tra i fattori locali la scleroterapia e la chirurgia addominale vengono considerati fattori predittivi indipendenti, mentre non lo è il grado di insufficienza epatica [21].

Sintomatologia Clinica

Trombosi portale non cirrotica

La trombosi portale può essere completamente asintomatica e la sua diagnosi può essere quindi casuale, o dare una sintomatologia dolorosa addominale aspecifica, splenomegalia, oppure manifestarsi in maniera eclatante con emorragie digestive [24], da varici esofagee o da infarto emorragico intestinale. Se vi è una insorgenza rapida si può avere ascite fugace, raramente encefalopatia epatica, in concomitanza con emorragie gastrointestinali, ileo transitorio, tensione addominale, diarrea, nausea, o splenomegalia tromboflebitica di Eppinger-Frugoni. Negli ultimi 20 anni con l'affinamento delle metodiche diagnostiche non invasive (Doppler, TC ecc.) è cambiata anche la storia clinica dei pazienti affetti da trombosi dell'asse spleno-portale e il dolore addominale è divenuto il sintomo più frequente nella prima diagnosi, mentre è diminuita l'incidenza del sanguinamento gastrointestinale quale prima manifestazione essendo questa complicanza molto meno rilevante nelle fasi precoci rispetto alle forme tardive (2.4 vs. 12.7/100/anno). Lo sviluppo di varici esofagee è anche meno frequente e meno grave rispetto alle forme associate con cirrosi epatica, con un rischio di sanguinamento inferiore (circa 1/3); il rischio di morte per sanguinamento da varici è del 14% a 6 anni [25].

L'effetto sulla circolazione intestinale dipende dall'estensione del trombo alla vena mesenterica superiore ed alle arcate venose mesenteriche, le quali, finché rimangono pervie, possono funzionare da circolo collaterale. Quando le arcate mesenteriche sono ostruite può anche intervenire un riflesso arteriolare vasocostrittore. Se l'ischemia si prolunga per diversi giorni può instaurarsi il quadro dell'infarto intestinale, responsabile del 20-50% dei casi di morte anche qualora il tratto intestinale ischemico venga resecato. La stenosi del piccolo intestino può essere una sequela tardiva dell'ischemia venosa mesenterica.

Nei pazienti con trombosi portale cronica e cavernoma portale ci possono essere anomalie dell'albero biliare extraepatico da compressione da parte del cavernoma stesso o da varici coledociche o periportal, fibrosi pericoledocica, su base ischemica, con possibilità, peraltro infrequente, di ittero, colangiti o colecistiti quando il cavernoma coinvolga la parete della colecisti. Può anche verificarsi emobilia per rottura di varici coledociche [26].

Nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali la trombosi portale può essere inizialmente sospettata durante un attacco acuto di riesacerbazione della malattia colica. Le trombosi portali in questi pazienti decorrono spesso asintomatiche (circa il 40% dei pazienti con malattia infiammatoria intestinale ha un riscontro autoptico di trombosi portale) [16], oppure danno segno di sé con sanguinamenti da rottura di varici esofagee. Per tale motivo i pazienti con patologie infiammatorie croniche intestinali andrebbero sottoposti ad una valutazione ecografica per poter eventualmente intervenire precocemente con la colectomia con la quale si ottengono notevoli benefici, quale la ricanalizzazione portale completa [27]. Anche nell'ipertensione portale da trombosi portale non-cirrotica si può infine verificare una sindrome iperdinamica simile a quella della cirrosi epatica, con aumento della volemia e della portata cardiaca [28].

Trombosi portale cirrotica

Anche nel paziente cirrotico la trombosi può essere asintomatica (43%), o può accompagnarsi al peggioramento o alla comparsa di versamento ascitico, o determinare infarto intestinale (13%) o sanguinamento da varici o gastropatia ipertensiva portale (39%), o infarto intestinale (13%). La formazione del trombo è di norma un processo lento, che permette l'apertura di circoli collaterali. In presenza di un'elevata pressione portale però anche un'ostruzione portale parziale o segmentale può però indurre sanguinamento da varici. Circa metà dei pazienti con occlusione completa del tronco principale della vena porta è sintomatico. Non vi è peraltro una correlazione tra estensione della trombosi portale e rischio di sanguinamento gastrointestinale [22]. A parità di dimensioni delle varici il sanguinamento è più frequente nei pazienti cirrotici, rispetto ai pazienti con trombosi portale non cirrotica [29], ed inoltre la mortalità è nettamente più elevata. Questo suggerisce che il principale fattore di rischio in questi pazienti sia la gravità della malattia epatica dalla quale dipende la prognosi. Quando la trombosi coinvolge la vena mesenterica superiore, difficilmente rimane asintomatica per l'assenza di un'efficiente circolazione collaterale nel distretto mesenterico, presentandosi di solito con segni e sintomi di sofferenza ischemica intestinale [22].

Diagnosi

In passato la dimostrazione di una trombosi dei vasi portali era basata sull'angiografia o sulla splenoportografia. Ora le moderne metodiche diagnostiche non-invasive, prima di tutte l'ecografia, o meglio l'eco-color-Doppler, permettono di indagare i vasi del distretto splancnico con sufficiente accuratezza. Ecograficamente la diagnosi di trombosi portale viene posta sulla base della dimostrazione di materiale ecogeno (Fig. 1) che ostruisce il lume del vaso con assenza completa o parziale di flusso nella vena porta, o in base alla presenza di circoli collaterali che by-passano il vaso ostruito. Tra questi i più caratteristici sono il cosiddetto cavernoma (Fig. 2), un groviglio di vasi serpinginosi di calibro irregolare, formati dai vasa vasorum della vena porta, ed i circoli pericolecistici. Il color-Doppler consente di visualizzare porzioni di lume pervio e la presenza di flusso a valle della trombosi, se parziale (Fig. 3), o l'assenza totale di flusso, da confermare poi con il Doppler pulsato (Fig. 4).

Ci sono varie classificazioni ecografiche di trombosi portale. Nonami [30] distingue 4 gradi di trombosi: grado 1: trombosi dei rami portali intraepatici, grado 2: trombosi del ramo portale destro o sinistro o della biforcazione, grado 3: trombosi parziale del ramo principale, grado 4: ostruzione completa del lume del ramo principale della vena porta. Considerando le trombosi dell'asse spleno-mesenterico-portale, Jamieson [31] le divide in: 1) trombosi, parziale o completa, limitata alla vena porta al di là della confluenza spleno-mesenterica; 2) trombosi estesa al sistema venoso mesenterico superiore prossimale; 3) trombosi diffusa del sistema venoso splancnico ma con grossi circoli collaterali; 4) trombosi diffusa del sistema venoso splancnico solo con sottili circoli collaterali. L'eco-Doppler, meglio se associato a color- e power-Doppler, consente una valutazione particolarmente sensibile e specifica e costituisce pertanto l'indagine di primo livello nel sospetto di trombosi portale. La sensibilità dell'eco-color-Doppler viene considerata simile a quella della TAC [32]. In alcuni casi la metodica Doppler è più accurata della stessa arteriografia, in particolare in presenza di voluminosi circoli collaterali [33]. La limitazione della metodica ecografica è legata ai problemi di visualizzazione dei vasi splancnici, alla dipendenza dall'abilità dell'operatore, alla presenza di grandi masse o ipertrofia lobare, ad alterazioni anatomiche, a pneumobilia. Nonostante l'elevata sensibilità diagnostica dell'eco-color-Doppler, vi sono dei pazienti in cui l'esame non può essere condotto in maniera ottimale (9% dei pazienti secondo Marshall [34]) non essendo quindi possibile definire la pervietà o meno della vena porta. In questi pazienti l'uso del mezzo di contrasto ecografico consente un netto miglioramento della visualizzazione e della confidenza diagnostica [34]. In pazienti neoplastici eco-color-Doppler ed angio-TC sono risultati sovrapponibili, con sensibilità, specificità, valori predittivi positivo e negativo del 93, 99, 97 e 98% rispettivamente per l'eco-color-Doppler e del 90, 99, 95, 97% per l'angio-TC, usando come gold standard la verifica diagnostica intraoperatoria [35]. Nei primi sette giorni dopo splenectomia la TC sembrerebbe più accurata dell'eco-Doppler [36].

Nelle trombosi portali neoplastiche l'eco-color-Doppler può anche consentire la dimostrazione di flusso pulsatile all'interno del trombo [37].

Nella nostra esperienza anche la valutazione quantitativa degli indici di resistenza arteriosa a livello del fegato e della milza può svolgere un ruolo importante nella diagnostica delle trombosi portali. A livello epatico infatti la trombosi portale determina, in base alla buffer response, una vasodilatazione arteriosa epatica finalizzata al mantenimento di un adeguato flusso. In fase acuta e subacuta mediante lo studio eco-Doppler la vasodilatazione è documentabile quale riduzione degli indici di resistenza arteriosa epatica (Fig. 5) [38]. La vasodilatazione arteriosa epatica però non si verifica in presenza di un fegato cirrotico (Fig. 5) [39], consentendo un'accurata valutazione delle condizioni del fegato, laddove molti autori raccomandano di eseguire una biopsia epatica a tal fine. Nella trombosi portale, associata o meno a cirrosi, si rileva infine un aumento degli indici di resistenza arteriosa splenica, conseguenza dell'ostacolo all'efflusso splenico [40].

L'angio-RM ha una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica sovrapponibili all'angiografia (100%, 98% e 99% vs 91%, 100% e 96%, rispettivamente) [41] ed inoltre permette una buona valutazione del coinvolgimento biliare da parte dei circoli collaterali.

Alcuni autori ritengono che nella valutazione post trapianto la metodica angiografica sia il gold standard, sebbene non sia scevra da rischi o complicazioni, soprattutto in bambini piccoli [42].

Vi sono poi i segni indiretti di ipertensione portale, in pazienti non cirrotici, quali l'aumento delle dimensioni della milza, l'ipersplenismo con riduzione della conta piastrinica e leucocitaria e le varici esofagee.

Per quanto riguarda il quadro bioumorale, nella trombosi portale extraepatica non cirrotica sono stati riscontrati un allungamento del PT, una bassa conta piastrinica con tendenza all'ipoaggregabilità, bassi livelli di fibrinogeno ed elevati livelli dei prodotti di degradazione del fibrinogeno, con un quadro quindi tipo CID subclinica [43].

In presenza di una trombosi nel distretto splancnico, anche quando è presente un fattore locale, inclusa la cirrosi, bisogna ricercare fattori trombofilici, in particolare i disordini mieloproliferativi misconosciuti, associando la biopsia midollare alla conta delle colonie eritroidi endogene (EEC). Le EEC sono un indicatore sensibile di forme latenti od occulte di disordini mieloproliferativi associati a trombosi nel distretto splancnico, e sono strettamente correlate alla biopsia midollare. La presenza di una conta piastrinica normale o elevata ($> 200 \times 10^9$) e di marcata splenomegalia suggeriscono la presenza di un disordine mieloproliferativo. Dal punto di vista istologico la presenza di megacariocitopoiesi anormale associata alla presenza di colonie eritroidi endogene permettono d'identificare i disordini mieloproliferativi a rischio di aggravamento [44].

Tra gli ulteriori accertamenti va fatto uno screening coagulativo completo di dati genetici: proteina C, proteina S, antitrombina III, anomalie genetiche del fattore V, dell'MTHFR, del fattore VIII, anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant.

Prognosi

La maggior parte degli studi sulla prognosi della trombosi portale sono stati eseguiti su soggetti giovani non cirrotici, non neoplastici [24, 45], o quando la diagnosi di trombosi portale veniva posta in fase più avanzata di quella in cui oggi, grazie alle moderne tecniche diagnostiche, può essere fatta. Inoltre, molti di questi studi sono stati eseguiti quando non era ancora disponibile la terapia endoscopica delle varici esofagee sanguinanti [46]. In tali studi l'emorragia da varici esofagee era una delle principali cause di morte nel paziente con trombosi portale mentre ora, grazie alla diagnosi più precoce e alla possibilità di effettuare una terapia endoscopica, il sanguinamento da varici risulta essere tra le cause minori di morte. I dati più recenti, in presenza di trombosi portale cirrotica e non-cirrotica, indicano una sopravvivenza a 1, 5 e 10 anni rispettivamente del 70%, 61% e 54%. Il sanguinamento da varici esofagee è causa di morte nel 6% dei casi. Per i pazienti con trombosi della vena porta non-cirrotica, non neoplastica, senza trombosi della vena mesenterica, la sopravvivenza a 1, 5 e 10 anni è rispettivamente del 95%, 89% e 81%. In questi pazienti il sanguinamento da varici esofagee è causa di morte nel 2% dei casi [46].

I maggiori fattori di rischio in caso di trombosi portale sono: la presenza di neoplasia, di cirrosi, di problemi cardiopolmonari e di trombosi della vena mesenterica.

La prognosi della trombosi portale non cirrotica è migliore di quella dei pazienti con cirrosi epatica a parità di disfunzione epatica e di gravità dell'ipertensione portale. La differenza in termini di sopravvivenza è probabilmente imputabile al fatto che la cirrosi è una malattia progressiva: questi pazienti infatti hanno maggiore probabilità di sviluppare complicanze legate al peggioramento dell'ipertensione portale (con conseguente incremento delle varici esofagee e del rischio di sanguinamento). Nella trombosi portale non cirrotica la condizione non è progressiva e quindi le varici possono regredire fino anche a scomparire per la formazione di circoli collaterali epatopeti [25].

Nei pazienti con epatocarcinoma la presenza di trombosi portale peggiora ulteriormente la prognosi. Secondo alcuni Autori essa può costituire una controindicazione per la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) a causa del rischio di insufficienza epatica [47], mentre secondo altri essa non rappresenta una controindicazione [48].

Terapia

Trombosi portale non cirrotica

Per quanto riguarda la terapia, si deve innanzitutto distinguere tra quella della trombosi e quella delle complicanze della trombosi, in particolare l'ipertensione portale. Nella terapia della trombosi portale dobbiamo distinguere fra trombosi di recente insorgenza e trombosi non recenti, compresi i cavernomi portali. Nel primo caso vi è oggi dimostrazione dell'utilità della terapia anticoagulante anche se non vi sono ancora studi con casistiche adeguate. Senza alcun trattamento la ricanalizzazione è rara mentre con la terapia anticoagulante è stata riportata una ricanalizzazione in più dell'80% dei casi [49]. La terapia va continuata per almeno sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio trombotico e per sempre in quelli con fattori di rischio [49,50], che, quando possibile, come nel caso dei contraccettivi orali, vanno ovviamente eliminati. L'utilizzo della terapia anticoagulante inoltre sembra ridurre il rischio di complicanze quali, precocemente l'ischemia intestinale e, tardivamente, l'ipertensione portale (per la quale giocherebbe un ruolo rilevante in termini di prevenzione) [50].

Un approccio terapeutico più aggressivo con agenti trombolitici per via sistemica o locale attraverso stents (TIPS) [51,52] o la trombectomia chirurgica [53] non hanno fornito ancora dati sufficienti per valutare il rapporto rischio/benefico di tali procedure più invasive. La somministrazione di trombolitici per via sistemica nella trombosi acuta o subacuta della vena porta e/o della vena mesenterica superiore ha dimostrato un'elevata efficacia a fronte di un elevato tasso di complicanze emorragiche ed infettive [54].

Nelle forme dovute a processi infettivi (pileflebite) la terapia antibiotica risulta da sola efficace nell'ottenere la ricanalizzazione anche senza terapia anticoagulante [14].

Nel trattamento delle trombosi portali di vecchia data e dei cavernomi l'atteggiamento terapeutico è in generale meno chiaro. Si è visto infatti che la terapia anticoagulante non aumenta né il rischio né la gravità del sanguinamento, mentre è in grado di prevenire efficacemente il rischio di ricorrenza della trombosi [28]. Ciononostante non c'è consenso sull'uso della terapia anticoagulante che può essere considerata nei pazienti con persistente stato protrombotico documentato [55]. Va comunque ricordato che in presenza di varici esofagee a rischio la terapia anticoagulante va preceduta dall'eridacazione delle varici mediante legatura o sclerosi.

Trombosi portale cirrotica

L'esperienza sulla terapia della trombosi portale cirrotica è ancora minore e quindi non vi sono chiare indicazioni al riguardo [55]. In pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato, e quindi con cirrosi avanzata, è stato dimostrato recentemente che la terapia anticoagulante consente una ricanalizzazione completa nel 42% dei casi, mentre in assenza di terapia anticoagulante non vi è alcun miglioramento del quadro trombotico [21]. Secondo Amitrano et al. l'anticoagulazione deve essere considerata nei pazienti cirrotici se vi sono segni d'ischemia o d'infarto intestinale, mentre non è chiara l'indicazione nei pazienti con trombosi portale in lista d'attesa per trapianto di fegato per la prevenzione del sanguinamento da varici [22].

Trapianto di fegato.

Nel passato la trombosi portale veniva considerata una controindicazione assoluta al trapianto di fegato, con una incidenza stimata dell'8.4% nei pazienti in lista d'attesa [21]. Attualmente diversi centri non la considerano più tale, non risultando differenze in termini di funzionalità dell'organo trapiantato e di sopravvivenza [56] al confronto con pazienti senza trombosi. La trombosi viene considerata un fattore di rischio di aumentata morbilità e mortalità [56,57]. La sopravvivenza a due anni dal trapianto è simile in pazienti con trombosi parziale o porta pervia al momento del trapianto, ma significativamente minore nei pazienti con trombosi completa (rispettivamente 83%, 82% e 50%). Il tasso di retrombosi varia, nelle diverse casistiche, tra lo 0% ed il 25%, fino anche al 30%, a seconda dell'estensione e della severità della trombosi e del momento in cui è stato eseguito il trapianto [57].

Terapia dell'ipertensione portale.

Per quanto riguarda la terapia medica con beta-bloccante e/o nitrati dell'ipertensione portale da trombosi, non vi sono studi specifici adeguati. Secondo i maggiori esperti il trattamento con beta-

bloccante va comunque fatto. Nel paziente con sanguinamento acuto da varici esofagee sia la legatura delle varici che la sclerosi sono efficaci, mentre non vi sono dati in profilassi primaria.

In conclusione la trombosi del sistema portale, in assenza di cirrosi e/o carcinoma epatocellulare, è un'evenienza che, seppur non frequente, va tenuta in considerazione nella pratica clinica in quanto facilmente diagnosticabile. La diagnosi precoce risulta fondamentale, perché l'instaurazione della terapia anticoagulante, e forse trombolitica, è in grado di migliorare e spesso risolvere il quadro prevenendo l'evoluzione e quindi lo sviluppo di complicanze tardive, in particolare le emorragie da rottura di varici esofago-gastriche. Queste ultime, pur essendo meno gravi di quelle dei pazienti con ipertensione portale cirrotica, sono pur sempre gravate da una discreta mortalità.

Bibliografia

1. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: the hepatic buffer response. *Am J Physiol* 1985;249:G549-556.
2. Gerunda GE, Bolognesi M, Neri D et al. Preoperative selective portal vein embolization [PSPVE] before major hepatic resection. Effectiveness of Doppler estimation of hepatic blood flow to predict the hypertrophy rate of non-embolized liver segments. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1405-11.
3. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2115-9.
4. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31: 587-591.
5. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41:603-8.
6. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
7. Zoller B, Holm J, Svensson P, Dahlback B. Elevated levels of prothrombin activation fragment 1 + 2 in plasma from patients with heterozygous Arg506 to Gln mutation in the factor V gene [APC-resistance] and/or inherited protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996;75:270-274.
8. Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997;40:798-800.
9. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-877
10. Godeau B, Leroy-Matheron C, Gouault-Heilmann M, Schaeffer A. A case of portal vein thrombosis associated with protein S deficiency. *J Hepatol* 1993;18:258.
11. Prignet JM, Duval JL, Raynard B, et al. Portal vein thrombosis and rupture of the esophagus secondary to a barotrauma. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:103-105.
12. Zigrossi P, Campanini M, Bordin G, et al. Portal and mesenteric thrombosis in protein S [pS] deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:163-165.
13. Condat B, Pessione F, Hillaire S et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*. 2001;120:490-7.
13. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94:1063-1069.
14. Trum JW, Valla D, Cohen G, Degott C, Rueff B, Santoni P. Bacteroides bacteremia of undetermined origin: strong association with portal vein thrombosis and cryptogenic pylephlebitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5:655-659.
15. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-145.
16. Neidballa RG. A large spontaneous portacaval shunt. *Arch Intern Med* 1966;117: 54-56.
17. Bernades P, Baetz A, Levy P, Belghiti J, Menu Y, Fekete F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci*. 1992;37:340-6.
18. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54: 691-697.
19. Ruol A., Finucci G.F., Sacerdoti D. Le trombosi venose del distretto circolatorio portale. *Medicina Clinica. Diagnostica e terapia*. 1993;7:775-792.
20. Erkan O, Bozday AM, Disibeyaz S, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339-343.
21. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:745-751.
22. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-741.

23. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 2005;146:238-243.
24. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979;48:627-639.
25. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, et al. A. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992;15:299-303.
26. Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1-9.
27. Hagimoto T, Seo M, Okada M, et al. Portal vein thrombosis successfully treated with a colectomy in active ulcerative colitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001;44:587-590
28. Maddrey WC, Boyer JL, Sen NN, Thomas J, Basu AK, Iber FL. Plasma volume expansion in portal hypertension. *Johns Hopkins Med J.* 1969;125:171-83.
29. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-663.
30. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992;6:1195-8.
31. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation.* 2000;15;69:1772-4.
32. Miller VE, Berland LL. Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:73-76.
33. Scoutt LM, Zawin ML, Taylor KJ. Doppler US. Part II. Clinical applications. *Radiology* 1990;174:309-319.
34. Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O'Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: a prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. *Clin Radiol* 2002;57:377-83.
35. Bach AM, Hann LE, Brown KT, et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996;201:149-154.
36. Chaffanjon PC, Brichon PY, Ranchoup Y, Gressin R, Sotto JJ. Portal vein thrombosis following splenectomy for hematologic disease: prospective study with Doppler color flow imaging. *World J Surg* 1998;22:1082-1086.
37. Ricci P, Cantisani V, Biancari F, et al. Contrast-enhanced color Doppler US in malignant portal vein thrombosis. *Acta Radiol* 2000;41:470-473.
38. Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato GC, Merkel C, Gatta A. Pathophysiology of arterial Doppler parameters in portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2000;26suppl B: A120.
39. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: Relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-1158.
40. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, et al. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 1996;23:1035-1040.
41. Kreft B, Strunk H, Flacke S, Wolff M et al. Detection of thrombosis in the portal venous system: comparison of contrast-enhanced MR angiography with intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology* 2000;216:86-92.
42. Cheng YF, Chen CL, Huang TL et al. Risk factors for intraoperative portal vein thrombosis in pediatric living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:390-4.
43. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with portal extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J of Gastroenterol Hepatol* 2001;16:595-596.
44. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *British J of Haematol* 2005;129:553-560.
45. Fonkalsrud EW, Myers NA, Robinson MJ. Management of extrahepatic portal hypertension in children *Ann Surg.* 1974;180:487-93.

46. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-724.
47. Cheong JY, Lee KM, Cho SW, et al. Survival benefits of intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Hepatol Res* 2005;32:127-133.
48. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1653-9.
49. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996;172:449-452.
50. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-470.
51. Blum U, Haag K, Rossle M, et al. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 1995;195:153-157.
52. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:767-75.
53. Klempnauer J, Grothues F, Bektas H, Pichlmayr R. Results of portal thrombectomy and splanchnic thrombolysis for the surgical management of acute mesentericoportal thrombosis. *Br J Surg* 1997;84:129-132.
54. Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651-661.
55. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
56. Charco R, Fuster J, Fondevila C, Ferrer J, Mans E, Garcia-Valdecasas JC. Portal vein thrombosis In liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3904-3905.
57. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, et al. Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc* 2005;37:3899-3903.

Tab. I. Fattori responsabili di trombosi del sistema portale.

Fattori protrombotici ereditari

COMUNI	NON COMUNI
Mutazione fattore di Leiden	Deficit di antitrombina III
Mutazione del Fattore II [G20210]	Deficit di Proteina C
Mutazione gene della MTHF reductasi	Deficit di proteina S

Fattori protrombotici acquisiti

COMUNI	NON COMUNI
Uso di contraccettivi orali	Malattie mieloproliferative
Gravidanza e post-partum	Sdr da anticorpi antifosfolipidi
Stati infiammatori	Emoglobinuria parossistica notturna
Neoplasie maligne	
Iperomocisteinemia	

Fattori locali

LESIONI INFIAMMATORIE	LESIONI AL SISTEMA VENOSO PORTALE
Onfalite neonatale	Shunt porto-cava chirurgico, TIPS
Diverticolite	Splenectomia
Appendicite	Colectomia
Pancreatite	Gastrectomia
Ulcera duodenale	
Colecistite	
Linfadenite tubercolare	
CIRROSI	
NEOPLASIE DI ORGANI ADDOMINALI	

Fig. 1 Trombosi parziale della vena porta. E' visibile nella vena porta del materiale ecogeno che occlude circa metà del lume

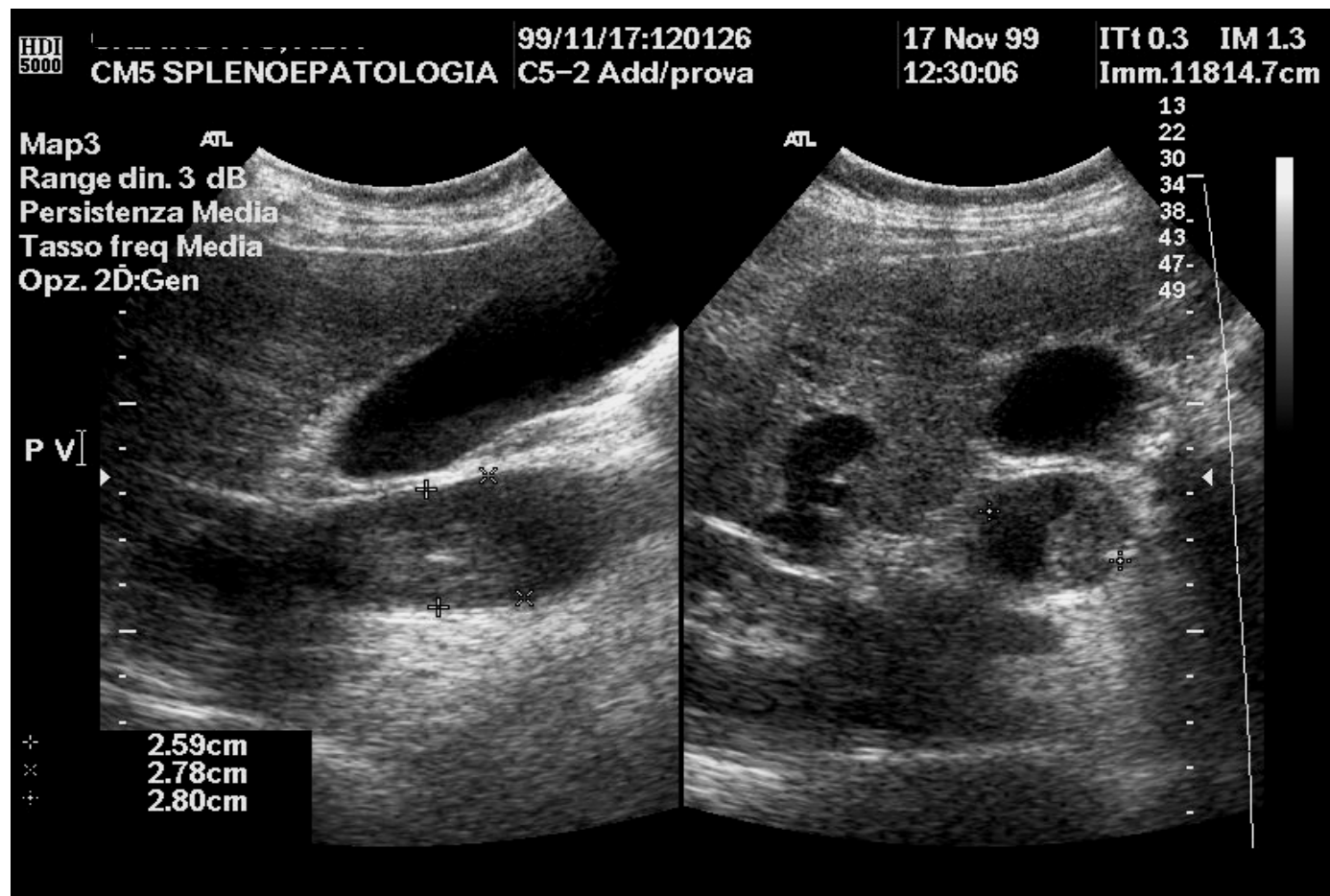


Fig. 2. Cavernoma portale.

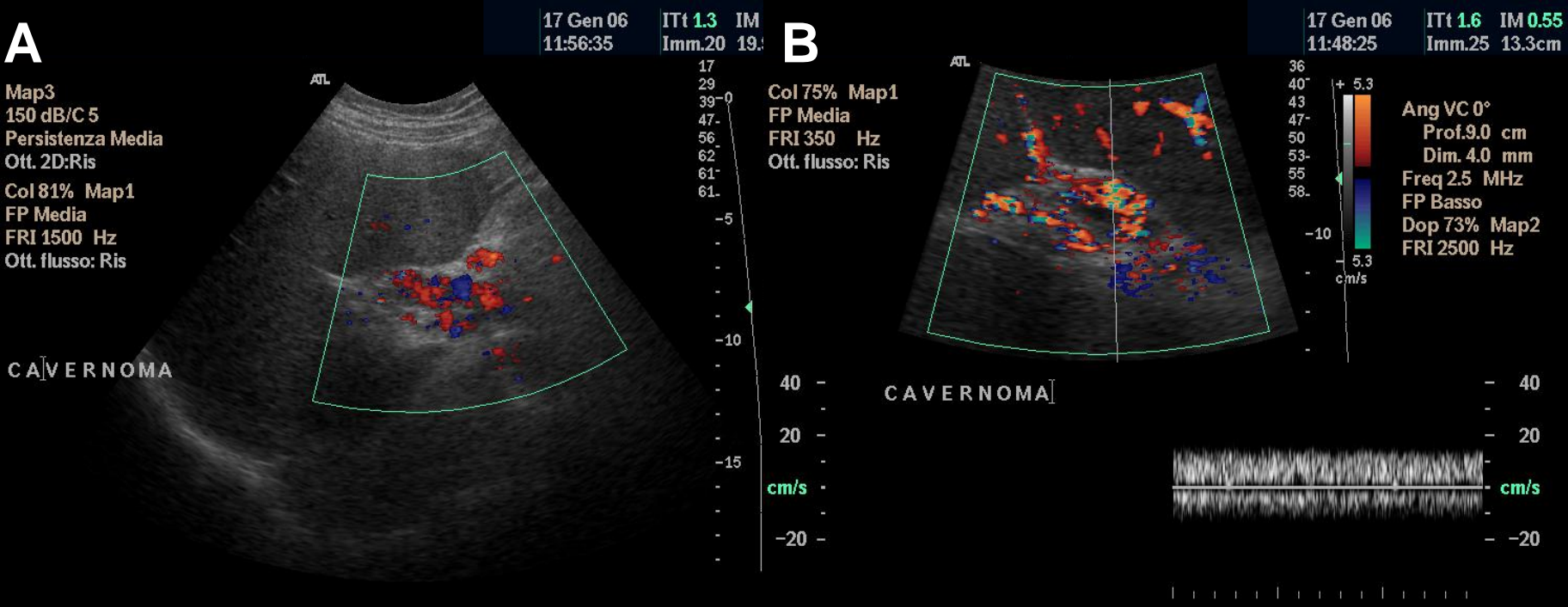


Fig. 3. Trombosi subtotale della vena splenica retropancreatica. Il color-Doppler dimostra il difetto di flusso e la sua presenza a monte e a valle



Fig. 4. Trombosi completa della vena porta. Ecograficamente non è visualizzabile il trombo, ma vi è assenza di flusso al color-Doppler, confermata dal Doppler pulsato

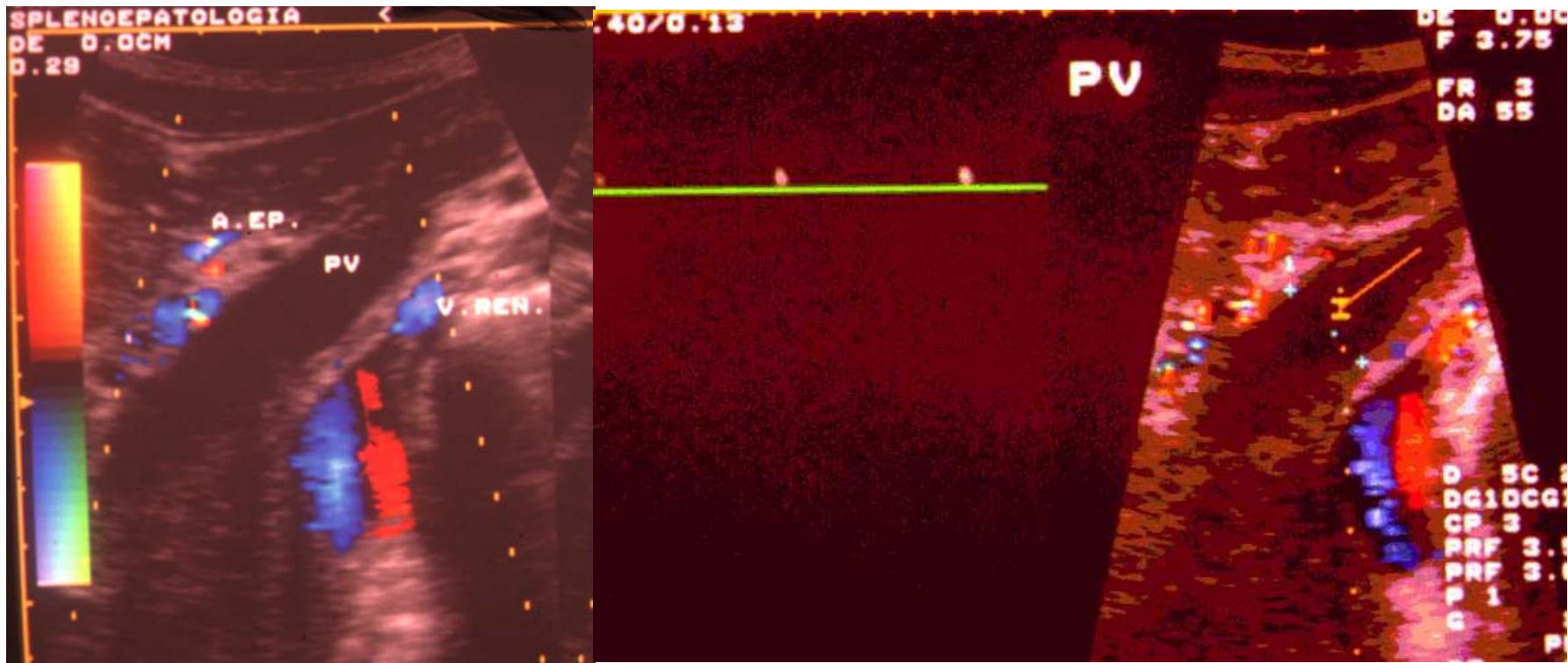


Fig. 5. Indice di pulsatilità (PI) arteriosa epatica in soggetti sani ed in pazienti con trombosi portale su fegato sano e su cirrosi.

*= $p < 0,05$

