

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεότερα δεδομένα για τη θρόμβωση της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών

Η θρόμβωση της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών αποτελούν τις ευρύτερα γνωστές αγγειακές παθήσεις του ήπατος. Η θρόμβωση της πυλαίας είναι η συχνότερη. Αποτελεί επιπλοκή τοπικών (κίρρωση, νεοπλασία, χειρουργική επέμβαση) ή συστηματικών προθρομβωτικών καταστάσεων, με προεξάρχοντα τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Η κλινική εικόνα ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τον χρόνο εγκατάστασης, την έκταση της θρόμβωσης και την ύπαρξη υποκείμενης ηπατικής νόσου. Έτσι, κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως επικίνδυνη για τη ζωή κατάσταση. Η διάγνωση βασίζεται στις απεικονιστικές τεχνικές και ιδίως στο υπερηχογράφημα Doppler. Η έγκαιρη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής βελτιώνει την έκβαση, επιτυγχάνοντας επανασηραγοποίηση έως και στο 80% των περιπτώσεων. Η παρακώλυση της φλεβικής απορροής λόγω θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών ή της άνω κοίλης φλέβας είναι γνωστή ως σύνδρομο Budd-Chiari. Είναι απόρροια της συνδυασμένης επίδρασης προθρομβωτικών παραγόντων, ιδίως μυελοϋπερπλαστικών νοσημάτων, μεταλλάξεων του γονιδίου του παράγοντα V Leiden και της χρήσης αντισυλληπτικών. Κατά κανόνα, η νόσος ακολουθεί χρόνια πορεία με εμφάνιση επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης, αν και μπορεί να εκδηλωθεί σπανιότερα και ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Και εδώ, οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι συνήθως αρκετές για τη διάγνωση. Θεραπευτικά, συστήνεται η προοδευτική κλιμάκωση προς πιο επιθετικούς χειρισμούς, έχοντας ως αφετηρία την αντιπηκτική αγωγή, συχνά την τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης και ως τελική επιλογή τη μεταμόσχευση ήπατος.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ αρδεύεται με αρτηριακό αίμα μέσω της ηπατικής αρτηρίας, κλάδου της κοιλιακής αορτής (συστηματική κυκλοφορία) και με φλεβικό αίμα μέσω της πυλαίας φλέβας (πυλαία κυκλοφορία).¹ Η παροχέτευση του αίματος από το ήπαρ συντελείται μέσω των ηπατικών φλεβών που απολήγουν στην άνω κοίλη φλέβα και, τελικά, στον δεξιό κόλπο.¹ Το ήπαρ διαχωρίζεται σε 8 τμήματα, καθένα από τα οποία έχει ανεξάρτητη των υπολοίπων αιματική παροχή και απορροή. Οι τμηματικοί κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας εδράζονται στο κέντρο κάθε τμήματος, ενώ οι ηπατικές φλέβες στην περιφέρεια αυτών.¹

Παρακώλυση της αιματικής ροής μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο της ανωτέρω οδού, οδηγώντας στην ανάπτυξη πληθώρας κλινικών συνδρόμων. Οι συχνότερα απαντώμενες κλινικές οντότητες είναι η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και των ηπατικών φλεβών (Budd-Chiari

syndrome). Παρ' ότι σπάνιες στον γενικό πληθυσμό, συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, καθιστώντας την έγκαιρη διάγνωση και τη στοχευμένη αντιμετώπισή τους καθοριστική για τη βελτίωση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής.

2. ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ

Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου φλέβας όπισθεν της κεφαλής του παγκρέατος. Στην πύλη του ήπατος διαχωρίζεται στον δεξιό και στον αριστερό κλάδο για την αιμάτωση των αντίστοιχων ηπατικών λοβών και με περαιτέρω διακλαδώσεις απορρέει τελικά στα ηπατικά κολλοειδή. Η πυλαία φλέβα παρέχει το 75% της αιματικής ροής του ήπατος και το 50% του οξυγονωμένου αίματος, ενώ το απομένον 25% της αιματικής ροής παρέχεται από την ηπατική αρτηρία.² Ο όρος θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (portal vein thrombosis,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(1):9-24
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(1):9-24

Η. Μάνη,
Λ. Βασιλίστα,
Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο
Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ιπποκράτειο», Αθήνα

Portal vein thrombosis
and thrombosis of the hepatic
veins: New aspects

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διασφαγιτιδική ενδοηπατική
πυλαιοσυστηματική αναστόμωση
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
Πυλαία υπέρταση
Σύνδρομο Budd-Chiari

Υποβλήθηκε 23.10.2017
Εγκρίθηκε 6.11.2017

PVT) αναφέρεται στη μερική ή στην πλήρη απόφραξη του αυλού της πυλαίας φλέβας ή κλάδων αυτής λόγω της παρουσίας θρόμβου (πίν. 1).³

Η PVT αποτελεί συχνή επιπλοκή της κίρρωσης, όμως μπορεί να εκδηλωθεί και ως πρωτοπαθής αγγειακή νόσος, σε απουσία υποκείμενης ηπατοπάθειας. Η σημασία της νόσου έγκειται στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ως αποτέλεσμα της καθυστερημένης διάγνωσης, της μη κατάλληλης αντιμετώπισης αλλά και της μη διεξαγωγής του απαραίτητου ελέγχου για την εύρεση της υποκείμενης αιτίας.²

2.1. Επιδημιολογία

Η επίπτωση της PVT παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στη βιβλιογραφία ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό, αλλά και τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται.² Σύμφωνα με μελέτη των Ogren et al⁴ σε υλικό από 23.796 αυτοψίες, η συχνότητα της PVT εκτιμάται στο 1% στον γενικό πληθυσμό, με μέση ηλικία εκδήλωσης τα 68 έτη για τους άνδρες και τα 71 έτη για τις γυναίκες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων. Στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελεί το αίτιο πυλαίας υπέρτασης στο 30% των ενηλίκων και στο 75% των παιδιών.⁵ Τα αίτια της είναι ποικίλα και διαχωρίζονται αδρά σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) Τα τοπικά αίτια, που αναγνωρίζονται στο 30% περίπου των ασθενών (πίν. 2) και (β) τα συστηματικά στο υπόλοιπο 70% του συνόλου.^{2,3} Η κίρρωση (28%) και η πρωτοπαθής (23%) ή η δευτεροπαθής (44%) ηπατική νεοπλασία αποτελούν τις συχνότερες αιτίες, αυξάνοντας τον σχετικό κίνδυνο κατά 8, 3,5 και 5 φορές, αντίστοιχα.⁴ Ακολουθούν οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και οι φλεγμονές (10%), καθώς και τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (3%). Στο 14% των ασθενών δεν ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία.⁴

Στην κίρρωση, η συχνότητα θρόμβωσης της πυλαίας υπολογίζεται στο 11–17% του συνόλου των ασθενών^{6,7} και

Πίνακας 1. Αγγειακές παθήσεις του ήπατος (από Deleve et al, τροποποιημένο).^{3d}

- Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
- Θρόμβωση ηπατικών φλεβών
- Ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση/οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- Ισχαιμική χολαγγειοπάθεια
- Σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών
- Ηπατική πελίωση
- Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία

Πίνακας 2. Τοπικά αίτια θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (από Deleve et al, τροποποιημένο).^{3d}

Τοπικοί παράγοντες κινδύνου
<i>Κακοήθεια</i>
Οποιαδήποτε ενδοκοιλιακή εστία
<i>Τοπικές φλεγμονώδεις εστίες</i>
Νεογνική ομφαλίτιδα, καθετηριασμός ομφαλικής φλέβας
Εκκολπωματίτιδα, σκωληκοειδίτιδα, χολοκυστίτιδα
Παγκρεατίτιδα
Δωδεκαδακτυλικό έλκος
Φυματιώδης λεμφαδενίτιδα
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Ηπατίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό
<i>Τραυματισμός της πυλαίας φλέβας</i>
Σπληνεκτομή, γαστρεκτομή, κολεκτομή, χολοκυστεκτομή
Μεταμόσχευση ήπατος
Κοιλιακό τραύμα
Χειρουργική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, TIPS
<i>Κίρρωση</i>
Διατηρημένη ηπατική λειτουργία με ύπαρξη παράγοντα κινδύνου (TIPS, σπληνεκτομή, θρομβοφιλία)
Προχωρημένη ηπατική νόσος με ή χωρίς άλλον παράγοντα κινδύνου

αυξάνεται αναλογικά με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου.⁸ Χαρακτηριστικά, PVT εκδηλώνει το 1% των ασθενών με αντιρροπούμενη νόσο, αλλά το ποσοστό αυξάνεται στο 8–25% στην ομάδα των υποψηφίων για μεταμόσχευση ήπατος,⁹ στο 14–39% των υποβληθέντων σε ορθοτοπική μεταμόσχευση¹⁰ και στο 13–44% στους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).¹¹

2.2. Ταξινόμηση

Δεν υπάρχει καθολικό σύστημα ταξινόμησης της PVT. Η επιτροπή Baveno V, στις οδηγίες της για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της πυλαίας υπέρτασης, συστήνει ότι κατά τη διάγνωση ασθενούς με PVT οφείλουν να αποσαφηνίζονται τα κάτωθι: Ανατομική θέση της PVT, κλινική εκδήλωση, τύπος της υποκείμενης ηπατικής νόσου, βαθμός της απόφραξης (πλήρης ή μερική) και βαθμός συμμετοχής του εξω-πυλαίου φλεβικού συστήματος.¹²

Με βάση την ανατομική θέση, οι Ponziani et al¹³ κατατάσσουν την PVT σε τέσσερις κατηγορίες: (α) Περιοριζόμενη στην πυλαία φλέβα, στη συμβολή σπληνικής και άνω μεσεντερίου φλέβας, (β) επεκτεινόμενη στην άνω μεσεντέρια φλέβα αλλά με βρατά τα λοιπά μεσεντέρια αγγεία,

(γ) επεκτεινόμενη σε όλο το σπλαγχνικό φλεβικό σύστημα με σχηματισμό μεγάλων παράπλευρων αγγείων και (δ) επεκτεινόμενη σε όλο το σπλαγχνικό φλεβικό σύστημα, με μικρά παράπλευρα αγγεία. Η ανατομική ταξινόμηση συμβάλλει στην εκτίμηση της έκβασης, καθώς ασθενείς με θρόμβωση που εκτείνεται και στα μεσεντέρια αγγεία παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μεσεντέριας ισχαιμίας και, τελικά, θανάτου, παρά τον μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης.⁸

2.3. Παθογένεια

Όπως σε όλες τις φλεβικές θρομβώσεις, η τριάδα του Virchow (θρομβοφιλία, μειωμένη αιματική ροή και βλάβη του αγγειακού τοιχώματος) αποτελεί την αιτιοπαθολογική βάση της PVT.⁹ Στο 60% των ασθενών αναγνωρίζονται ένας ή περισσότεροι παράγοντες σχετιζόμενοι με επαγωγή θρομβώσεων.¹⁴

Στα κληρονομικά αίτια θρομβοφιλίας που έχουν συσχετιστεί με τη νόσο υπάγονται η μεταλλάξη G20210A, οι μεταλλάξεις του γονιδίου του παράγοντα V Leiden και αυτές του γονιδίου της μεθυλεν-τετραϋδροφυλλικής ρε-δουκτάσης.¹⁵ Πρόσφατα, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο PVT μεταλλάξεις του γονιδίου του επαγόμενου από θρομβίνη αναστολέα της ινωδόλυσης και τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα VIII.^{15,16} Τέλος, η κληρονομική έλλειψη αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C και S σε ασθενείς με PVT υπολογίζεται στο 3,9%, 5,6% και 2,6%, αντίστοιχα¹⁷ και αυξάνει τον κίνδυνο PVT κατά 9–18 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (πίν. 3).¹⁷

Από τα επίκτητα αίτια θρομβοφιλίας, συχνότερα είναι τα πρωτοπαθή μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (myeloproliferative disorders, MPD), δηλαδή η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, η πρωτοπαθής θρομβοκυττάρωση, η πρωτοπαθής πολυκυτταραιμία και η μυελοϊνώση).⁹ Η PVT είναι πιθανόν να προηγείται της διάγνωσης του βασικού νοσήματος. Ενδεικτικά, σε μελέτη, το 58% των ασθενών με ιδιοπαθή PVT διαγνώστηκε αργότερα με MPD.¹⁸ Στα επίκτητα αίτια θρομβοφιλίας υπάγονται επί πλέον αιματολογικές παθήσεις, όπως η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, οι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, τα νεοπλάσματα και οι ορμονικές μεταβολές στο πλαίσιο χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών ή κύησης.⁹ Επίσης, οι λοιμώξεις αποτελούν εκλυτική αιτία. Χαρακτηριστικά, υπάρχουν αναφορές για αύξηση του κινδύνου PVT σε έδαφος λοίμωξης από *Bacteroides fragilis*, ενδεχομένως λόγω της παροδικής εμφάνισης αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων στον ορό.¹⁹

Πίνακας 3. Επιπολασμός παραγόντων κινδύνου θρόμβωσης σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, ελεύθερους κακοήθους νόσου, στη θρόμβωση πυλαίας φλέβας και το σύνδρομο Budd-Chiari (από Deleve et al, τροποποιημένο).³⁴

Παράγοντες κινδύνου	Θρόμβωση πυλαίας (%)	Σύνδρομο Budd-Chiari (%)
Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα	30–40	40–50
Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο	6–19	4–25
Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	0–2	0–4
Νόσος Behçet	0–31	0–33
Μεταλλάξεις V Leiden	6–32	6–32
Μεταλλάξεις προθρομβίνης	14–40	5–7
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	0–26	10–30
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	2–30	7–20
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	0–26	0–23
Ανεπάρκεια πλασμινογόνου	0–6	0–4
Πρόσφατη κύηση	6–40	6–12
Χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών	12	6–60
Υπερομοκυστεΐναιμία	12–22	37

Στην PVT σε έδαφος κίρρωσης ήπατος, η βασική νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης καθώς η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση των ανασταλτών της πήξης αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C και της S.²⁰ Και στην εν λόγω ομάδα ασθενών σημαντική είναι η επίδραση και του γενετικού υπόβαθρου. Συγκεκριμένα, κληρονομική αιτία θρομβοφιλίας αναγνωρίζεται στο 70% των κίρρωτικών με PVT και μόλις στο 8% των ασθενών χωρίς τη συγκεκριμένη επιπλοκή,²¹ με τις συχνότερα αναγνωριζόμενες μεταλλάξεις να είναι η G20210A και οι μεταλλάξεις του V Leiden.^{22,23}

Άλλη βασική αιτία θρόμβωσης είναι η μειωμένη ταχύτητα ροής στην πυλαία.⁹ Η ταχύτητα ροής είναι αντιστρόφως ανάλογη του σταδίου της κίρρωσης, όντας χαμηλότερη σε ασθενείς με Child Pugh score C σε σύγκριση με τα στάδια A και B.²⁴ Άλλα αίτια μείωσης της ροής στην πυλαία είναι τα νεοπλάσματα, με συχνότερο το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC),⁹ και το σύνδρομο Budd-Chiari.²⁵ Σύμφωνα με τους Zocco et al,²⁶ η μειωμένη ροή στην πυλαία, ιδιαίτερα όταν είναι <15 cm/s, αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης PVT στους κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, περαιτέρω μείωση σε επίπεδα <10 cm/s αλλά και ανάστροφη αιματική ροή στην πυλαία σχετίζονται με δυσμενέστερη έκβαση.^{27,28}

Η φλεγμονή και η λοίμωξη επάγουν ποικίλης βαρύτητας διαταραχή της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου, μέσω της δράσης των μικροβιακών ενδοτοξινών και των

προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί κομβικό σημείο και στα τρία βασικά παθογενετικά μονοπάτια της θρόμβωσης στο πλαίσιο συστηματικής φλεγμονής, δηλαδή στην ενεργοποίηση της θρομβίνης από τον ιστικό παράγοντα, στην ανεπάρκεια των ενδογενών ανασταλτών της πήξης και στη μη αποδοτική ινωδόλυση.^{29,30} Με αυτόν τον μηχανισμό, οποιαδήποτε ενδοκοιλιακή φλεγμονή, λοίμωξη ή τραύμα μπορεί να οδηγήσει σε αντιδραστικό σχηματισμό θρόμβου εντός της πυλαίας.⁹ Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η οξεία σκωληκοειδίτιδα, η οξεία χολοκυστίτιδα, η οξεία και η χρόνια παγκρεατίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, η ομφαλίτιδα, τα ηπατικά αποστήματα, τα διαιτηραίνοντα πεπτικά έλκη και τα τυφλά κοιλιακά τραύματα.⁹ Η PVT περιγράφεται επίσης ως επιπλοκή μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η μεταμόσχευση ήπατος³¹ (στο σημείο αναστόμωσης της πυλαίας δότη και λήπτη στο 1,16–2,7%) και ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων όπως η χολοκυστεκτομή, ο εμβολισμός ΗΚΚ³² ή η ενδοσκοπική βιοψία παγκρεατικής μάζας.³³

2.4. Κλινική εικόνα

Η PVT διακρίνεται σε δύο κλινικές οντότητες, την οξεία και τη χρόνια.³⁴ Πρόκειται για διαφορετικά στάδια της ίδιας νόσου, με κοινή αιτιολογία αλλά με διαφορετική αντιμετώπιση. Συχνά, η διάκρισή τους είναι δύσκολη στην κλινική πράξη.⁹

Η οξεία και η χρόνια PVT κυμαίνονται κλινικά από ασυμπτωματικές τη στιγμή της διάγνωσης έως απειλητικές για τη ζωή. Καθοριστικής σημασίας για το είδος και την ένταση των σημείων και των συμπτωμάτων είναι η θέση και η έκταση της απόφραξης, καθώς και η ταχύτητα εγκατάστασής της.⁹

Η οξεία PVT προεξάρχουν ο πυρετός και το κοιλιακό άλγος με αιφνίδια έναρξη ή διάρκεια ολίγων ημερών.^{9,35} Έως και στο 80% των περιπτώσεων το κοιλιακό άλγος συνοδεύεται από δυσπεπτικά ενοχλήματα (ναυτία, αίσθημα πρόωρης πλήρωσης, ανορεξία) και γενική κακουχία.³⁶ Σε μικρής έκτασης θρομβώσεις τα συμπτώματα μπορεί να είναι αμβληχρά ή και απόντα. Στη φυσική εξέταση η κοιλία είναι συχνά μετεωρισμένη, όμως μυϊκή σύσπαση παρατηρείται σπάνια, στην περίπτωση που το υποκείμενο αίτιο θρόμβωσης είναι ενδοκοιλιακή φλεγμονή ή λοίμωξη ή όταν η PVT επιπλέκεται με εντερική ισχαιμία.³⁴ Ενδείξεις ισχαιμίας αποτελούν η επιμονή σοβαρού κοιλιακού άλγους για 5–7 ημέρες, η αιματηρή διάρροια και ο ειλεός. Η σπληνομεγαλία και ο ασκίτης είναι σπανιότερες εκδηλώσεις. Ενδεικτικά, σε 105 ασθενείς με οξεία PVT,³⁴ στο 1/3 από αυτούς ανευρέθηκε σπληνομεγαλία και μικρή ασκίτικη συλλογή.⁹ Οι εκδηλώσεις της οξείας PVT είναι συνήθως

παροδικές, καθώς η πίεση στο πυλαίο σύστημα μειώνεται είτε μέσω επανασυρραγγοποίησης της πυλαίας είτε με τον σχηματισμό παράπλευρου δικτύου με τη μορφή σηραγγώδους μετατροπής.³⁴

Στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος, η PVT, προκαλώντας οξεία αύξηση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα, μπορεί να προκαλέσει οξεία ρήξη της αντιρρόπησης που εκδηλώνεται ως κίρροραγία (39%), επίταση γνωστής ασκίτικης συλλογής ή εμφάνιση νέας και επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας.³⁴ Άλλοτε, μπορεί να προεξάρχει το οξύ κοιλιακό άλγος, συχνά στο πλαίσιο εντερικής ισχαιμίας. Σε λιγότερους από τους μισούς ασθενείς (43%) η νόσος διατρέχει ασυμπτωματικά και αναδεικνύεται ως τυχαίο εύρημα στον τακτικό απεικονιστικό έλεγχο.⁶ Σε κίρρωτικούς ασθενείς με οξεία ρήξη της αντιρρόπησης ή μη αναμενόμενη επιβάρυνση της κλινικής πορείας πρέπει πάντα να αποκλείεται η PVT.

Η λοιμώδης πυλαιοφλεβίτιδα σε έδαφος ενδοκοιλιακής λοίμωξης χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό με ρίγος, επώδυνο ήπαρ και συχνά σηπτική καταπληξία.³⁴

Η χρόνια PVT αποτελεί ουσιαστικά την εξέλιξη της ασυμπτωματικής οξείας PVT. Παθοφυσιολογικά, σύντομα μετά την οξεία θρόμβωση αναπτύσσονται νεοαγγεία που αναστομώνουν τα τμήματα της πυλαίας εγγύς και περιφερικά του θρόμβου.³⁷ Τα νεοαγγεία, οφιοειδούς μορφολογίας, λαμβάνουν την τελική μορφή τους 3–5 εβδομάδες μετά την οξεία απόφραξη (σηραγγώδης μετατροπή [portal cavernoma]).¹³ Οι συγκεκριμένες πυλαιοπυλαίες αναστομώσεις συνήθως δεν επαρκούν για την ομαλοποίηση της πυλαίας αιματικής ροής προς το ήπαρ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης.⁹ Η κίρροραγία είναι η συχνότερη εκδήλωση της χρόνιας PVT στους ενήλικες. Στα παιδιά, η επίπτωσή της είναι ακόμη μεγαλύτερη.³⁸ Η αιμορραγία είναι συνήθως καλά ανεκτή, με σημαντικά χαμηλότερη θνητότητα στον συγκεκριμένο πληθυσμό σε σύγκριση με τους κίρρωτικούς ασθενείς, λόγω της διατηρημένης ηπατικής λειτουργίας.³⁸ Γαστροοισοφαγικοί κίρσοι, συνήθως μεγάλου μεγέθους, αναπτύσσονται τάχιστα, εντός μηνός, από τη θρόμβωση και ανευρίσκονται στο 20–55% των ασθενών.³⁸ Έκτοπι κίρσοι αναγνωρίζονται συχνότερα στην PVT σε σχέση με την κίρρωση και εντοπίζονται στο δωδεκαδάκτυλο, στην ορθοπρωκτική περιοχή και στην κοίτη της χοληδόχου κύστης. Αντίθετα, η πυλαία γαστροπάθεια αποτελεί σπάνιο εύρημα.⁹

Η ασκίτικη συλλογή με χαρακτηριστικά υγρού πυλαίας υπέρτασης είναι συνήθως διαλείπουσα και συνοδεύει λοιμώξεις ή κίρροραγία. Εμφανίζεται παρά την επαρκή ηπατική λειτουργία και συνήθως ελέγχεται εύκολα με φαρμακευτική αγωγή. Η μακρά παραμονή πυλαίας υπέρτασης μπορεί να συνοδεύεται από επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας.³⁹

Συμπτώματα όπως αίσθημα πρόωρης πλήρωσης και μετεωρισμού είναι συχνά και αποδίδονται στη συνυπάρχουσα σπληνομεγαλία.⁹ Υπερσπληνισμός παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις.⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να παρουσιαστούν νευρολογικές εκδηλώσεις συμβατές με ηπατική εγκεφαλοπάθεια που αποδίδονται στην ύπαρξη ευμεγέθων πυλαίουσυστηματικών αναστομώνσεων.⁴⁰

Τέλος, ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της χρόνιας PVT αποτελεί η πυλαία χολαγγειοπάθεια. Ο όρος αναφέρεται σε μορφολογικές διαταραχές των εξωηπατικών και των ενδοηπατικών χοληφόρων, ιδίως του αριστερού λοβού αλλά και του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, σε ασθενείς με cavernoma.⁹ Η κλινική οντότητα αναγνωρίζεται με απεικονιστικές τεχνικές έως και στο 80% των ασθενών με μακράς διάρκειας πυλαία υπέρταση.⁴¹ Οι αλλοιώσεις περιλαμβάνουν τοπικές στενώσεις, γωνιώσεις και εξάλειψη των χοληφόρων, λιθίαση στον κοινό χοληδόχο πόρο και ανώμαλη διαμόρφωση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης.⁹ Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι η ισχαιμία των χοληφόρων δευτεροπαθώς της θρόμβωσης, αλλά και η πίεση που ασκεί στον κοινό χοληδόχο πόρο το cavernoma.³⁸ Σοβαρές επιπλοκές (χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, αποφρακτικός ίκτερος) εμφανίζονται στο 5–35% των ασθενών.^{42,43}

2.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας PVT γίνεται συνήθως σε τμήματα επειγόντων. Η διάγνωση της χρόνιας PVT τίθεται στο πλαίσιο τυχαίου απεικονιστικού ελέγχου ή κατά τη διερεύνηση επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης.^{9,38}

Εργαστηριακά, η ηπατική λειτουργία στην PVT παραμένει φυσιολογική, με εξαίρεση τους ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση.⁹ Οι ασθενείς με πυλαία χολαγγειοπάθεια μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης.^{9,38} Οι περισσότεροι εμφανίζουν ήπια παράταση του διεθνούς ομαλοποιημένου λόγου (international normalized ratio, INR) καθώς και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.⁴⁴ Στους ασθενείς με ασκίτη, μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινασών, ιδίως της πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης (serum glutamate-pyruvate transaminase, SGPT) και μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης.³⁹

Το υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της PVT. Καθώς οι πρόσφατα σχηματισμένοι θρόμβοι είναι συχνά ανηχογενείς, στην οξεία PVT η ανάδειξη του θρόμβου απαιτεί τη χρήση Doppler.⁹ Η μέθοδος του έγχρωμου Doppler παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 89% και 92%, αντίστοιχα, αρνητική προγνωστική αξία 0,98 και θετική προγνωστική αξία 0,62.⁴⁵ Το συχνότερο

εύρημα είναι η παρουσία ηχογενούς θρόμβου στον αυλό της πυλαίας στο 67% των περιπτώσεων, και ακολουθούν το παράπλευρο δίκτυο στην πυλαία στο 48%, διάταση του θρομβωμένου τμήματος της πυλαίας στο 38% και το πυλαίο cavernoma στο 19%.⁴⁵ Η ύπαρξη cavernoma είναι ενδεικτική χρόνιας PVT και συνοδεύεται από σπληνομεγαλία, πυλαίουσυστηματικές και σπληνοπυλαίες αναστομώσεις. Το ίδιο το cavernoma έχει χαρακτηριστική μορφολογία, με οφιοειδή διαμόρφωση των αγγείων στην πύλη του ήπατος.⁹ Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα έχει ανάλογη αξιοπιστία με την τεχνική Doppler. Όμως, υπερτερεί ακόμη και της αξονικής στην ανάδειξη της νεοπλασματικής διήθησης της πυλαίας, αποτελώντας την εξέταση εκλογής.⁴⁶ Για την εκτίμηση της επέκτασης της θρόμβωσης εκτός της πυλαίας συστήνεται η χρήση αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας, καθώς τα μεσεντέρια αγγεία δεν απεικονίζονται ευκρινώς υπερηχογραφικά.⁹

Η αξονική τομογραφία προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες, όπως η έκταση του θρόμβου και η παρουσία εντερικής ισχαιμίας. Επί μη χρήσης σκιαγραφικού, ο θρόμβος είναι ίσης πυκνότητας με τον παρακείμενο μαλακό ιστό ή και υπόπυκνος (στην οξεία PVT).⁹ Με τη χρήση σκιαγραφικού αναδεικνύεται έλλειψη ενδοαγγειακής πρόσληψης του σκιαγραφικού, αυξημένη ηπατική πρόσληψη στην αρτηριακή φάση και μειωμένη στην πυλαία.⁴⁷ Επίσης, η χρήση του σκιαγραφικού διαχωρίζει τους νεοπλασματικούς θρόμβους, καθώς παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση.⁹ Η εντερική ισχαιμία εμφανίζεται ως πάχυνση του εντερικού τοιχώματος ή ως έλλειψη ενίσχυσης του βλεννογόνου του παχυσμένου εντερικού τοιχώματος μετά τη χρήση σκιαγραφικού.⁴⁸

Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) αποτελεί εξ ίσου αξιόπιστη μέθοδο. Σε αυτή την περίπτωση, στην T1 ακολουθία ο θρόμβος παρουσιάζεται ίσης έντασης με τον παρακείμενο μαλακό ιστό ή και υψηλότερης, αν είναι πρόσφατος, ενώ συνήθως έχει υψηλότερο σήμα στις T2 ακολουθίες.⁴⁹ Η MRI πυλαιογραφία υπερτερεί του Doppler υπερηχογραφήματος στην αναγνώριση της μερικής θρόμβωσης του κύριου κλάδου της πυλαίας, των θρομβώσεων των μικρότερων κλάδων της πυλαίας και των σπληνοπυλαίων αναστομώνσεων.⁹

Σε ασθενείς με χρόνια PVT, η γαστροσκόπηση αναδεικνύει συνήθως ευμεγέθεις οισοφαγικούς κισσούς στο 20–55% των ασθενών, γαστρικούς κισσούς στο 40% και δωδεκαδακτυλικούς κισσούς σε μικρό ποσοστό.^{38,50} Στην οξεία PVT, η πυλαία γαστροπάθεια αποτελεί συχνότερο εύρημα από τους γαστροοισοφαγικούς κισσούς, οι οποίοι συνήθως σχηματίζονται έναν μήνα μετά τη θρόμβωση. Έτσι, έλεγχος για κισσούς συστήνεται 2–3 μήνες μετά το οξύ σύμβαμα.⁹ Ακόμη και επί αρνητικής ενδοσκόπησης, κισσοί

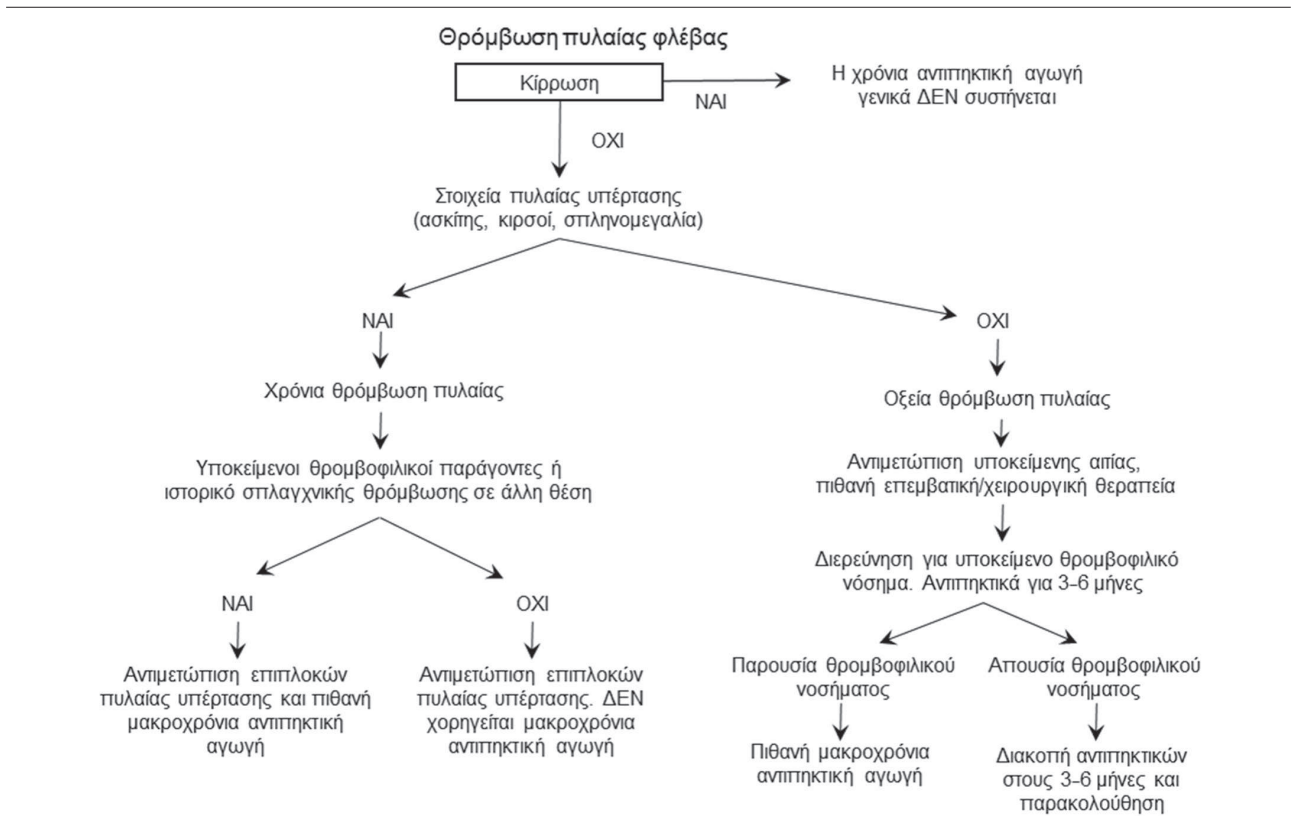
μπορεί να εμφανιστούν αργότερα στην πορεία της νόσου.³⁸

Η ηπατική βιοψία στοχεύει στον αποκλεισμό υποκείμενης χρόνιας ηπατικής νόσου σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας ή απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης. Τα τελευταία έτη έχει αντικατασταθεί σε σημαντικό βαθμό από την ελαστογραφία ήπατος, η οποία είναι μη επεμβατική τεχνική εκτίμησης της σκληρότητας του ηπατικού παρεγχύματος. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη είναι η transient elastography που χρησιμοποιεί συνδυασμό υπερηχητικών και χαμηλής συχνότητας κυμάτων. Η ταχύτητα διάδοσής τους εντός του ήπατος παρουσιάζει συσχέτιση με τον βαθμό ίνωσης, με τιμές 13–17 kPa να είναι συνήθως ενδεικτικές κίρρωσης. Στην PVT σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η μέση τιμή σκληρότητας ήπατος εκτιμάται στα 7,8–10,2 kPa. Η εξέταση μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να υπερεκτιμά την υποκείμενη ίνωση. Επίσης, οι τιμές αναφοράς για τη διάγνωση της κίρρωσης διαφέρουν ανάλογα με την υποκείμενη ηπατοπάθεια. Παρ’ όλα αυτά, η ελαστογραφία αποτελεί χρήσιμη μέθοδο κατά την αρχική προσέγγιση ασθενούς με υποψία υποκείμενης χρόνιας ηπατοπάθειας.⁵¹ Η βασισμένη στην MRI ελαστογραφία είναι ενδεχομένως περισσότερο αξιόπιστη, αλλά σημαντικά ακριβότερη και σπάνια διαθέσιμη μέθοδος.

2.6. Θεραπευτική αντιμετώπιση

2.6.1. Οξεία θρόμβωση πυλαίας φλέβας. Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί τη βάση της αντιμετώπισης προκειμένου να αυξηθούν οι πιθανότητες επανασηραγοποίησης της πυλαίας (πίν. 4).⁵² Η αποκατάσταση της αγγειακής βατότητας έχει σχετιστεί με μείωση των βραχυπρόθεσμων αλλά και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της θρόμβωσης, όπως ο σχηματισμός κίρσων οισοφάγου και τα επεισόδια κίρσορραγίας.⁹ Η αγωγή οφείλει να χορηγείται πρώιμα, ιδανικά εντός 14 ημερών από τη διάγνωση.⁵³ Καθυστέρηση έστω και ολίγων ημερών οδηγεί σε σημαντική μείωση του ποσοστού επανασηραγοποίησης. Χαρακτηριστικά, τα ποσοστά αποκατάστασης της βατότητας με την έναρξη αντιπηκτικών την πρώτη ή τη δεύτερη εβδομάδα από τη διάγνωση εκτιμώνται στο 69–82%⁵² και στο 25%, αντίστοιχα.⁹ Η αγωγή αρχίζει με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, καθώς η φαρμακοκινητική της είναι πιο προβλέψιμη από αυτή των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Μετά από 2–3 εβδομάδες και όταν δεν προβλέπεται επεμβατική πράξη, η ηπαρίνη αντικαθίσταται από ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, με στόχο τιμές INR 2–3. Συνήθως, η αγωγή διαρκεί 6 μήνες, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για επανασηραγοποίηση σε συ-

Πίνακας 4. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (από Garcia-Pagan et al, τροποποιημένο).³⁸



ντομότερο χρονικό διάστημα. Μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή συστήνεται σε ασθενείς με θρομβοφιλική διαταραχή, με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό φλεβικών θρομβώσεων και σε όσους εκδηλώνουν εντερική ισχαιμία.

Για τους κίρρωτικούς ασθενείς με οξεία PVT δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί και εδώ την πρώτη γραμμική θεραπεία, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει την πιθανότητα επανασηραγοποίησης και μειώνει τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης και την πιθανότητα επέκτασης της θρόμβωσης.^{54,55} Και στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, η έναρξη θεραπείας εντός 14 ημερών από τη διάγνωση της θρόμβωσης είναι ο πλέον σημαντικός προγνωστικός δείκτης επανασηραγοποίησης.⁵⁶ Καλύτερα είναι επίσης τα αποτελέσματα σε ασθενείς με πιο ήπια

υποκείμενη ηπατική νόσο, όπως εκφράζεται από το score βαρύτητας Child-Pugh.^{57,58}

Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και οι αναστολές της βιταμίνης K (πίν. 5). Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες, και οι δύο κατηγορίες είναι ασφαλείς σε ασθενείς με ηπατική νόσο,⁵⁹⁻⁶¹ αν και οι τελευταίοι συσχετίστηκαν με ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών.⁵⁶ Στις εν λόγω μελέτες, ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αιμορραγίας είναι η τιμή των αιμοπεταλίων $<50.000 \times 10^9/L$.⁵⁶ Μελλοντικά, θέση στη θεραπεία μπορεί να έχουν και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Σε δύο μέχρι στιγμής μικρές μελέτες, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης/απιξαμπάνης (rivaroxaban/απίξαμπάνης) σε κίρρωτικούς ασθενείς σταδίου Child-Pugh A και ίσως και B, φαίνεται να είναι αποτελε-

Πίνακας 5. Αντιπηκτική αγωγή σε κίρρωτικής αιτιολογίας θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (από Leonard et al, τροποποιημένο).⁵⁵

Συγγραφέας	Φαρμακευτική ουσία/αριθμός ασθενών	Πληθυσμός μελέτης	Χρόνος έναρξης αγωγής από διάγνωση, αριθμός ασθενών	Ασθενείς	Επιπλοκές/ αριθμός ασθενών	Αποτελέσματα
Chen et al ⁵⁹	Βαρφαρίνη	PVT σε κίρρωση	<1 μήνα: 13 1-3 μήνες: 12 >3 μήνες: 5	30	Αιμορραγία πεπτικού: 4, ουλορραγία: 3, επίσταση: 1	Βελτίωση: 15, αμετάβλητη: 4, επιδείνωση: 3
Kwon et al ⁵⁷	Δαλτεπαρίνη: 81, ενοξαπαρίνη: 9, για 6 μήνες	PVT σε κίρρωση	Έναρξη θεραπείας 0-115 μήνες από διάγνωση. Οξεία PVT: 30, πρόσφατη εξέλιξη θρόμβωσης: 43, χρόνια-σταθερή: 17	90	13 αιμορραγικές επιπλοκές, οι δύο θανατηφόρες (ενδοκράνια αιμορραγία, ρήξη κίρσων 12δακτύλου)	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 16, μερική: 37
Cui ⁵⁸	Ενοξαπαρίνη	PVT σε κίρρωση	Οξεία PVT	65	Αιμορραγία στο σημείο έγχυσης, επίσταση ή αιματουρία σε 10 ασθενείς	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 20, μερική: 31, αμετάβλητη: 14
Werner ⁶⁰	Βαρφαρίνη	PVT εν αναμονή μεταμόσχευσης	Δεν αναφέρεται	28	Κολπορραγία σε μία ασθενή μετά από 10 μήνες υπό βαρφαρίνη	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 11, μερική: 12, αμετάβλητη: 5
Senzolo ⁵⁴	Ναδροπαρίνη (95 anti-Xa IU/kg)	PVT σε κίρρωση	<6 μήνες: 18 ≥6 <12 μήνες: 6 ≥12 μήνες: 11	33	5 επεισόδια κίρσορραγίας στην ομάδα ελέγχου και ένα επεισόδιο στην ομάδα ναδροπαρίνης	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 12, μερική: 9, αμετάβλητη: 7, επιδείνωση: 5
Delgado ⁵⁶	Βαρφαρίνη: 8, LMWH: 47	PVT οξεία ή υποξεία	<7 ημέρες: 25 7-14 ημέρες: 10 >14 ημέρες: 20	55	Κίρσορραγία: 6, αιμορραγία πεπτικού: 2, ουλορραγία: 1, κολπορραγία: 1, αιμορραγία από χειρουργικό τραύμα: 1	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 25, μερική: 8, αμετάβλητη: 22
Bento ⁶¹	Ενοξαπαρίνη και ακολούθως προφύλαξη με LMWH ή ασενοκουμαρόλη (INR 2-3) για 6 μήνες	Χρόνια PVT	Δεν αναφέρεται	28	Καμία	Πλήρης επανασηραγοποίηση: 13, μερική: 5

PVT: Portal vein thrombosis (θρόμβωση πυλαίας φλέβας), LMWH: Low molecular weight heparin (χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη), INR: International normalized ratio (διεθνής ομαλοποιημένος λόγος)

σματική και το ίδιο ασφαλής με την κλασική αντιπηκτική αγωγή ως προς την εκδήλωση αιμορραγίας και ηπατοτοξικότητας.^{62,63} Πρέπει να σημειωθεί ότι καμιά κατηγορία φαρμάκων δεν συσχετίστηκε έως τώρα με επιδείνωση της έκβασης σε περίπτωση κίρσορραγίας ή αύξηση της θνητότητας στους 6 μήνες.⁵⁵ Σε κάθε περίπτωση, επί ύπαρξης κίρσων με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή επί ιστορικού κίρσορραγίας είναι λογικό να προηγείται περίδεση των κίρσων ή φαρμακευτική πρόληψη με χρήση β-ανασταλτών.⁵⁵

Σε απουσία εντερικής ισχαιμίας, ανταπόκριση στην αντιπηκτική αγωγή παρατηρείται σε 1–2 εβδομάδες, με μείωση του κοιλιακού άλγους, αλλά και των δεικτών φλεγμονής. Προγνωστικοί παράγοντες μη επανασηραγγοποίησης είναι η επέκταση του αρχικού θρόμβου εκτός της πυλαίας, η παρουσία ασκίτη και η ύπαρξη περισσότερων του ενός προθρομβωτικών υποκείμενων νοσημάτων. Απαιτείται επανέλεγχος με υπερηχογράφημα σε μεσοδιάστημα 3 και 6 μηνών, ώστε να ελεγχθεί η πιθανότητα επανασηραγγοποίησης.⁵⁵

Έχει χρησιμοποιηθεί η τοπική θρομβολυτική θεραπεία διηπατικά ή διασφαγιτιδικά, με χρήση ανασυνδυσμένου ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, ουροκινάσης και στρεπτοκινάσης. Σε μελέτη σε 20 ασθενείς με οξεία ή υποξεία θρόμβωση της πυλαίας και σοβαρά συμπτώματα, επηρεασμένη κλινική κατάσταση ή μη ανταπόκριση στα αντιπηκτικά, η εφαρμογή θρομβόλυσης οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 85% των ασθενών και σε κάποιου βαθμού λύση του θρόμβου στο 75%. Εν τούτοις, πλήρης λύση επιτεύχθηκε μόλις στο 15%, ενώ σοβαρές επιπλοκές, ιδίως αιμορραγία, εμφάνισαν στο 60% των ασθενών.⁶⁴ Στον αντίποδα των ανωτέρω, σε μελέτη σε 9 κίρρωτικούς ασθενείς, η συστηματική θρομβόλυση οδήγησε σε κάποιου βαθμού λύση του θρόμβου σε 8 από αυτούς, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπλοκές.⁵³ Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα πριν από τη σύσταση για ευρεία κλινική χρήση.

Για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι απαραίτητη η διάκριση μεταξύ κίρρωτικών και μη κίρρωτικών ασθενών.⁶⁵ Οι κίρρωτικοί ασθενείς είναι καλύτερα να αντιμετωπιστούν με διασφαγιτιδική προσπέλαση, που θα επιτρέψει την απομάκρυνση του θρόμβου αλλά και την ταυτόχρονη τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) επί ενδείξεών της.⁶⁵ Για τους μη κίρρωτικούς ασθενείς οι επιλογές είναι περισσότερες. Η διαδερμική παρέμβαση με απομάκρυνση του θρόμβου με αναρρόφηση είναι τεχνική που έχει εφαρμοστεί επιτυχώς.⁶⁵ Η θρομβεκτομή με διαδερμικό διηπατικό καθετήρα προσφέρει το όφελος της άμεσης απομάκρυνσης του

θρόμβου σε περιπτώσεις οξείας εγκατάστασης (<30 ημέρες) αυτού, όμως συσχετίζεται με αγγειακούς τραυματισμούς που προδιαθέτουν σε υποτροπή της θρόμβωσης. Τέλος, η χειρουργική θρομβεκτομή συσχετίζεται με υποτροπή της θρόμβωσης και υψηλή χειρουργική νοσηρότητα και θνητότητα και δεν συστήνεται.⁶⁵

2.6.2. Χρόνια θρόμβωση της πυλαίας φλέβας. Το ποσοστό χρήσης αντιπηκτικών στη χρόνια PVT/πυλαίο cavernoma ανέρχεται στο 30% στις περισσότερες μελέτες,⁵³ αν και δεν υπάρχουν επίσημες συστάσεις για τη χρήση τους.^{9,53} Εξαίρεση αποτελεί η αναγνώριση υποκείμενης θρομβοφιλικής κατάστασης, όπου τα αντιπηκτικά μειώνουν τον αριθμό των υποτροπιαζουσών θρομβώσεων.

Στους κίρρωτικούς ασθενείς έχει επιχειρηθεί η χρήση ηπαρίνης σε προχωρημένα στάδια της νόσου με σκοπό την πρόληψη της PVT. Σε μελέτη των Villa et al⁶⁶ σε 70 κίρρωτικούς ασθενείς σταδίου Child-Pugh B και C, η χρήση ενοξαπαρίνης ήταν αποτελεσματική στην πρόληψη PVT καθώς κανένας ασθενής της ομάδας θεραπείας δεν εμφάνισε PVT σε διάστημα παρακολούθησης 48 εβδομάδων, σε αντίθεση με το 16,6% της ομάδας του placebo. Επίσης, ρήξη της αντιρρόπησης παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά στην ομάδα ενοξαπαρίνης (11,7%) σε σχέση με την ομάδα placebo (59,4%), ενώ αυξήθηκε και η επιβίωση.⁶⁶ Σημαντικό είναι το γεγονός ότι δεν σημειώθηκαν αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επεισόδια αιμορραγίας.⁶⁶ Για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Από τις επεμβατικές τεχνικές, η διενέργεια TIPS μειώνει την κλίση πίεσης στην πυλαία φλέβα, ενώ παράλληλα εμποδίζει την επέκταση της θρόμβωσης στην άνω μεσεντέρια και στη σπληνική φλέβα.⁶⁷ Το ποσοστό επιτυχούς τοποθέτησης εκτιμάται στο 75% και εξαρτάται από την εντόπιση και την έκταση της θρόμβωσης.⁶⁷

Στη μη κίρρωτικής αιτιολογίας PVT, ενδείξεις τοποθέτησης TIPS αποτελούν η αντιμετώπιση κίρσορραγίας στην οξεία φάση, η πρόληψη νέων επεισοδίων κίρσορραγίας όταν η ενδοσκοπική θεραπεία και η αγωγή με β-αποκλειστές δεν επαρκούν, καθώς και ο ανθεκτικός στη διουρητική αγωγή ασκίτης.^{9,53,67} Στην κίρρωση του ήπατος, η τοποθέτηση TIPS είναι ασφαλής μέθοδος αντιμετώπισης της πυλαίας υπέρτασης σε έδαφος χρόνιας PVT, που οδηγεί σε μείωση των επεισοδίων κίρσορραγίας. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η μακρόχρονη επιβίωση δεν διαφέρει στατιστικώς σημαντικά στις ομάδες της επιτυχούς ή μη τοποθέτησης TIPS.⁶⁸

Αναφορικά με την κίρσορραγία, στους ασθενείς με μη κίρρωτική PVT η αντιμετώπισή της είναι ίδια με αυτή των κίρρωτικών ασθενών, περιλαμβάνοντας ενδοσκοπική θεραπεία για περίδεση ή σκληροθεραπεία των κίρσων,

χρήση αγγειοσπαστικών παραγόντων (σωματοστατίνη, τερλιπρεσίνη ή οκτρεοτίδιο) και αντιβιοτικά.⁹

Για την πρωτογενή προφύλαξη σε ασθενείς με μεγάλους οισοφαγικούς κισσούς δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις η ύπαρξη κισσών αναδεικνύεται εξ αιτίας του επεισοδίου κισσορραγίας. Πάντως, σε μικρή μελέτη, η χρήση προπανολόλης φαίνεται ότι είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση.⁶⁹

Για τη δευτερογενή πρόληψη, η ενδοσκοπική θεραπεία αποτελεί τον χρυσό κανόνα, με την περίδεση των κισσών να υπερτερεί της σκληροθεραπείας. Βέβαια, σε σχετική μελέτη η χρήση προπανολόλης είχε εξ ίσου καλά αποτελέσματα στη δευτερογενή πρόληψη ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁹ Για την πυλαία γαστροπάθεια, η έγχυση κόλλας φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή.⁶⁹

Σε αποτυχία των ενδοσκοπικών παρεμβάσεων έχει ένδειξη η διενέργεια TIPS, η οποία όμως στους ασθενείς με cavernoma ενέχει τεχνικές δυσκολίες. Άλλες παρεμβάσεις, όπως η οισοφαγική διατομή με ή χωρίς συνοδό σπληνεκτομή, είναι λιγότερο αποτελεσματικές καθώς δεν εξαλείφουν τον κίνδυνο όψιμης επανεμφάνισης κισσών.⁹

Η θεραπεία της πυλαίας χολαγγειοπάθειας εξατομικεύεται. Στους ασθενείς με ήπια συμπτώματα και αυξημένα χολοστατικά ένζυμα μπορεί να χορηγηθεί αρκτο-δεοξυχολικό οξύ.⁹ Για τις σοβαρές περιπτώσεις με εμφάνιση επιπλοκών όπως ίκτερος, χοληδοχολιθίαση και χολαγγειίτιδα, απαιτείται ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία (endoscopic retrograde cholangio-pancreatogram, ERCP) με διενέργεια σφιγκτηροτομής και, επί ενδείξεων, τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent)⁹ ή ακόμη και χειρουργική χολοπεπτική αναστόμωση ώστε να αποφευχθεί η ανάπτυξη δευτεροπαθούς χολικής κίρρωσης.⁹

2.7. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της PVT καθορίζεται πρωτίστως από την ύπαρξη υποκείμενης νόσου και τη φύση αυτής. Η PVT που δεν επιπλέκει υποκείμενη κίρρωση ή νεοπλασία διατρέχει συνήθως καλοήγη πορεία, καθώς η ηπατική λειτουργία διατηρείται.^{9,70} Σε κάθε περίπτωση, το προσδόκιμο επιβίωσης είναι στατιστικώς σημαντικά μικρότερο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Ενδεικτικά, σε δανέζικη μελέτη,⁷¹ η πενταετής ολική επιβίωση και η πενταετής επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ήπατος εκτιμώνται στο 78% και στο 72%, αντίστοιχα.⁷¹ Ωστόσο, μόνο το 13% των θανάτων προέρχονται από σχετιζόμενη με την ηπατική λειτουργία αιτία. Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγει και ισπανική μελέτη,⁷² στην οποία η πενταετής επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση

υπολογίζεται στο 86%. Και στις δύο μελέτες, η ύπαρξη ασκίτη αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη. Ειδικά για τη χρόνια PVT, επί πλέον δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες είναι η κισσορραγία, η συμπτωματική πυλαία χολαγγειοπάθεια και οι επαναλαμβανόμενες θρομβώσεις.

Σε υποκείμενη κίρρωση του ήπατος, η πλήρης απόφραξη της πυλαίας φλέβας φαίνεται ότι οδηγεί σε σαφή μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης.⁹ Μάλιστα, η ανωτέρω επίδραση παραμένει και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, καθώς πλήρης θρόμβωση της πυλαίας κατά το χειρουργείο συσχετίζεται με στατιστικώς σημαντικά δυσμενέστερη πρόγνωση σε διάστημα παρακολούθησης 30 ημερών μετά την επέμβαση.^{9,73}

Αντίθετα, για τη μερική θρόμβωση της πυλαίας υπάρχουν ενδείξεις ότι δεν ασκεί επίδραση στην τελική έκβαση. Συγκεκριμένα, σε μελέτη 150 ασθενών με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας,⁷⁴ PVT ανέπτυξε το 28% των ασθενών σε διάστημα παρακολούθησης 8–10 ετών. Η φυσική πορεία της θρόμβωσης είναι βελτίωση στο 48% των ασθενών, σταθεροποίηση στο 45% και επιδείνωση στο 7%. Σημειώνεται ότι η μακρόχρονη επιβίωση των ασθενών με μερική PVT είναι παρόμοια εκείνων χωρίς PVT. Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα άλλης μελέτης σε 42 κίρρωτικούς ασθενείς με εξωηπατική PVT.⁷⁵ Και σε αυτή την περίπτωση, βελτίωση της απόφραξης παρατηρήθηκε στο 45% των ασθενών. Όμως, η πορεία της ηπατικής νόσου δεν διαφέρει μεταξύ των ασθενών με βελτίωση ή επιδείνωση της απόφραξης. Ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας είναι το στάδιο της κίρρωσης.

3. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (BUDD-CHIARI)

Το σύνδρομο Budd-Chiari (Budd-Chiari syndrome, BCS) αναφέρεται στην απόφραξη της ηπατικής φλεβικής απορροής, ανεξάρτητα από την εντόπιση ή την αιτιολογία αυτής.³⁴ Από τον ορισμό εξαιρούνται οι καρδιακές και οι περικαρδιακές νόσοι, όπως η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η συμπιεστική περικαρδίτιδα, καθώς και το σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών. Η επίπτωση του συνδρόμου είναι χαμηλή σε πληθυσμούς με υψηλό βιοτικό επίπεδο, αυξάνεται όμως στις αναπτυσσόμενες χώρες.³⁴ Ενδεικτικά, από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες ο επιπολασμός του συνδρόμου στην Ευρώπη υπολογίζεται στα 1,4–4,02 περιστατικά ανά εκατομμύριο, ενώ, αντίστοιχα, στην Ασία στα 2,4–7,69 περιστατικά ανά εκατομμύριο, με την Κίνα να παρουσιάζει την υψηλότερη ετήσια επίπτωση.⁷⁶

Ανάλογα με την εντόπιση της απόφραξης, διακρίνεται σε απόφραξη των μικρών και των μεγάλων ηπατικών

φλεβών, της κοίλης φλέβας ή οποιουδήποτε συνδυασμού των ανωτέρω. Η γεωγραφική κατανομή αλλά και η κλινική εικόνα των ανωτέρω παραλλαγών διαφέρουν. Κατά κανόνα, η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με απόφραξη των ηπατικών φλεβών κυριαρχεί στην Ασία. Αντίθετα, στον δυτικό κόσμο επικρατεί η μεμονωμένη απόφραξη των ηπατικών φλεβών.³⁴

Το σύνδρομο κατατάσσεται περαιτέρω ως πρωτοπαθές, όταν η υποκείμενη αιτία είναι αμιγώς αγγειακή νόσος όπως θρόμβωση ή φλεβίτιδα, και δευτεροπαθές όταν η απόφραξη προκαλείται από εξωαυλική πίεση/διήθηση.⁷⁷

Πιο αναλυτικά, δευτεροπαθές BCS μπορεί να παρατηρηθεί ως επιπλοκή αγγειακής διήθησης και απόφραξης στο πλαίσιο ΗΚΚ, καρκινώματος των νεφρών ή των επινεφριδίων, πρωτοπαθούς ηπατικού αιμαγγειοσαρκώματος, σαρκώματος της άνω κοίλης φλέβας ή μυζώματος του δεξιού κόλπου.³⁴ Άλλα αίτια αποτελούν οι παρασιτικές και μη παρασιτικές ηπατικές κύστει και τα αποστήματα μέσω πίεσης των αγγείων και συνακόλουθης θρόμβωσης.³⁴ Σπανιότερα, BCS αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα πίεσης από ευμεγέθεις όζους σε έδαφος εστιακής οζώδους υπερπλασίας ή από κύστει σε υποκείμενη πολυκυστική νόσο του ήπατος. Τέλος, μπορεί να ακολουθεί τυφλό κοιλιακό τραύμα, εξ αιτίας αγγειακής πίεσης από ενδοκοιλιακό αιμάτωμα, θρόμβωσης της άνω κοίλης ή ακόμη και στραγγαλισμού του ήπατος μετά από τραυματισμό του διαφράγματος.³⁴

Αναφορικά με το πρωτοπαθές Budd-Chiari, σε αντίθεση με την PVT, σπάνια αναγνωρίζονται τοπικοί παράγοντες επαγωγής της θρόμβωσης.³⁴ Από τα συστηματικά αίτια θρομβοφιλίας, το BCS, όπως και η PVT, στην πλειοψηφία των ασθενών συσχετίζεται με υποκείμενο MPD. Η επίπτωση των MPD στους ασθενείς με BDS υπολογίζεται στο 40,9–78%, ανάλογα με τις εργαστηριακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.^{76,78} Από τους υποτύπους, συχνότερα διαγιγνώσκεται η αληθής πολυκυτταραιμία σε ποσοστό 52,9% και ακολουθούν η ιδιοπαθής θρομβοκυττάρωση, η ιδιοπαθής μυελοϊνωση, καθώς και τα αταξινόμητα MPD, σε ποσοστά 24,6%, 6,7% και 17%, αντίστοιχα.⁷⁶ Η γενική εξέταση του αίματος συχνά οδηγεί σε υποδιάγνωση, καθώς ο υπερσπληνισμός αλλοιώνει την αναμενόμενη εικόνα.⁷⁸ Η ανίχνευση της μετάλλαξης JAK2 V617F είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος δείκτης για τη διάγνωση των BCR-ABL αρνητικών MPD και ανιχνεύεται στο 41% των ασθενών με BDS.⁷⁶ Πρέπει να σημειωθεί ότι επί αρνητικού ελέγχου για παρουσία JAK2 δεν αποκλείεται η διάγνωση MPD. Άλλες μεταλλάξεις που σχετίζονται με MPD είναι αυτές του γονιδίου του υποδοχέα της ερυθροποιητίνης αλλά και του γονιδίου της καλσερετικουλίνης.⁷⁶ Η χρήση έμμεσων δεικτών με υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικό-

τητα, όπως η ενδογενής ανάπτυξη αποικιών ερυθροειδών και η ανίχνευση κυκλοφορούντων προγονικών κυττάρων, αυξάνει περισσότερο την πιθανότητα διάγνωσης MPD.⁷⁸ Από τις υπόλοιπες αιματολογικές παθήσεις, με πρωτοπαθές BDS συσχετίζεται η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία, που διαγιγνώσκεται στο 10,5–12% των ασθενών στην Ευρώπη αλλά σπανιότατα στην Ασία.⁷⁶

Από τα ανοσολογικά αίτια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της εμφάνισης BDS με τα υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σε ασθενείς με διαγνωσμένο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η ηπατική προσβολή είναι η συχνότερη επιπλοκή του συνδρόμου από τα ενδοκοιλιακά όργανα. Μάλιστα, το BDS μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου έως και στο 65% των ασθενών.⁷⁹ Όμως, όταν η διάγνωση BDS προηγείται της διάγνωσης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, η αξιολόγηση των αντισωμάτων καθίσταται δυσχερής. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, το BDS συνοδεύεται από θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στο 10–30% των ασθενών.³⁴ Παρ' όλα αυτά, σε μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με BDS, αν και η ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι όντως συχνότερη στους εν λόγω ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.⁷⁶ Επί πλέον, θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αναγνωρίζονται συχνά στη χρόνια ηπατική νόσο, ιδιαίτερα σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας C ή κίρρωσης αλκοολικής αιτιολογίας, και υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδά τους συσχετίζονται με τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου.^{80,81} Από τους υποτύπους τους, αντικαρδιολιπινικά αντισώματα αναγνωρίζονται στο 20–31% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο μη αυτοάνοσης αρχής και δεν σχετίζονται με θρομβωτικά φαινόμενα.⁸² Οι ανωτέρω παρατηρήσεις θέτουν υπό αμφισβήτηση την κλινική σημασία των παραπάνω αντισωμάτων σε ύπαρξη BDS. Γι' αυτό, δεν συστήνεται η ένταξη του ελέγχου των επιπέδων τους στην τακτική διερεύνηση της υποκείμενης αιτίας του συνδρόμου.⁷⁶ Τέλος, στα επίκτητα αίτια υπάγονται η νόσος Behçet, οι κοκκιωματώδεις αγγειίτιδες, τα υπερηωσινοφιλικά σύνδρομα, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία και η εγκυμοσύνη.³⁴

Στα γενετικά αίτια, προεξάρχουν οι μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden και των γονιδίων της προθρομβίνης, που αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο για BDS κατά 12 και 2 φορές, αντίστοιχα, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Πιο αναλυτικά, στους ασθενείς με BDS, μεταλλάξεις του V Leiden ανιχνεύονται στο 12–22% των ασθενών, ενώ της προθρομβίνης στο 3–6%.⁷⁶ Από τα λοιπά γνωστά αίτια, η κλινική σημασία των χαμηλών επιπέδων των φυσικών ανασταλτών της πήξης της πρωτεΐνης C, της S και της αντιθρομβίνης παραμένει αδιευκρίνιστη. Η υποκείμενη ηπατοπάθεια

οδηγεί σε επηρεασμένη συνθετική ικανότητα του ήπατος, άρα σε μειωμένα επίπεδα των ανωτέρω παραγόντων.³⁴ Επί πλέον, κατά την οξεία θρόμβωση, οι τιμές τους είναι συχνά χαμηλότερες του φυσιολογικού, λόγω κατανάλωσής τους κατά τον σχηματισμό θρόμβου. Έτσι, σε ισχυρή κλινική υποψία κληρονομικών ελλειμμάτων, η διάγνωση βασίζεται στον γενετικό έλεγχο ύπαρξης μεταλλάξεων και όχι στην ποσοτική μέτρηση των επιπέδων τους.⁷⁶ Η ίδια γενική αρχή ισχύει και για την ομοκυστεΐνη, που ανευρίσκεται αυξημένη στο 11–50% των ασθενών με BDS. Καθώς όμως αύξησή της προκαλεί η ηπατική νόσος οποιασδήποτε αιτιολογίας, η μέτρησή της στερείται διαγνωστικής αξίας.³⁴

Γενικά, επίκτητος ή κληρονομικός υποκείμενος παράγοντας θρομβοφιλίας αναγνωρίζεται στο 87% των ασθενών με BDS. Στο 25% αναγνωρίζεται συνδυασμός παραγόντων, ιδιαίτερα όταν ένας από αυτούς είναι η ετεροζυγωτία για τη μετάλλαξη V Leiden ή η χρήση αντισυλληπτικών. Επομένως, η αναγνώριση και η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας απαιτεί συναξιολόγηση του ατομικού και του οικογενειακού ιστορικού με τα εκάστοτε κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.³⁴

Η εκδήλωση του συνδρόμου κατά τη διάγνωση κυμαίνεται από την έλλειψη συμπτωμάτων έως την κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια.³⁴ Τα συμπτώματα μπορεί να άρχονται λίγες εβδομάδες έως και μήνες πριν από τη διάγνωση σε περιπτώσεις χρόνιας, υφέρπουσας πορείας της νόσου, που είναι και η συνηθέστερη.³⁴ Απουσία συμπτωμάτων παρατηρείται στο 20% των ασθενών και είναι ενδεικτική ανάπτυξης εκτεταμένου παράπλευρου δικτύου.³⁴ Τα κλασικά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος (62%), ασκίτη (81%), οίδημα κάτω άκρων (27%), κίρσους κοιλιακού τοιχώματος (υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα για τη θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας), αλλά και επιπλοκές όπως η κίρσοραγία (5%) και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια (9%).^{34,83} Ο ίκτερος είναι σχετικά ασυνήθης. Εν τούτοις, κάθε ένα από τα πιο πάνω μπορεί να ελλείπει. Πρέπει να σημειωθεί ότι η κλινική εικόνα κατά τη διάγνωση δεν προσφέρει πληροφορίες για τον χρόνο εγκατάστασης της θρόμβωσης.⁶⁶ Το 90% των ασθενών που παρουσιάζουν θορυβώδη κλινική εικόνα κατά τη διάγνωση με εκδηλώσεις όπως η κίρσοραγία, έχουν ήδη εγκατεστημένη ίνωση ή κίρρωση.⁶⁶

Ο εργαστηριακός έλεγχος επίσης παρουσιάζει σημαντική ποικιλομορφία και μη ειδικά χαρακτηριστικά. Οι τρανσαμινάσες και η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι φυσιολογικές ή σημαντικά αυξημένες. Τα επίπεδα λευκωματίνης και χολερυθρίνης ορού αλλά και οι χρόνοι πήξης μπορεί επίσης να είναι φυσιολογικοί ή σημαντικά επηρεασμένοι, ανάλογα με τη χρονιότητα της ηπατικής

βλάβης και τη βαρύτητα αυτής. Η πρωτεΐνη του ασκίτικού υγρού ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, όμως τιμές ολικής πρωτεΐνης >3 g/L και κλίση λευκωματίνης ορού-ασκίτικού υγρού ≥ 3 g/L μπορεί να περιορίσουν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ καρδιακών και περικαρδιακών νόσων και BDS.³⁴

Η βάση της διάγνωσης είναι η αναγνώριση της παρεμπόδισης της φλεβικής απορροής με απεικονιστικές μεθόδους. Μη επεμβατικές μέθοδοι, όπως το Doppler υπερηχογράφημα, η αξονική και η MRI κοιλίας αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής. Στο υπερηχογράφημα, χαρακτηριστικό εύρημα αποτελεί η αναγνώριση ενδοηπατικών και υποκάψιων παράπλευρων αγγείων, που ανευρίσκεται στο 80% των ασθενών με BDS.³⁴ Η αποτυχία απεικόνισης των ηπατικών φλεβών ή η οφιοειδής πορεία τους παρέχει έμμεσες ενδείξεις για τη διάγνωση.³⁴ Η ευαισθησία της μεθόδου εκτιμάται στο 80%, καθιστώντας την εξέταση εκλογής.⁵⁴ Αντίθετα, η αξονική τομογραφία υπολείπεται σε αξιοπιστία καθώς το ποσοστό ψευδώς θετικών αλλά και μη καθοριστικών της διάγνωσης ευρημάτων προσεγγίζει το 50%.³⁴ Η μαγνητική τομογραφία υπολείπεται στην αναγνώριση των παράπλευρων αγγείων, απεικονίζει όμως ευχερέστερα την ύπαρξη στερεού υλικού ενδοαυλικά.³⁴ Χαρακτηριστικό εύρημα και στις δύο τελευταίες μεθόδους αποτελεί η απεικόνιση διαταραχής του φυσιολογικού προτύπου διάχυσης του σκιαγραφικού και η διόγκωση του κερκοφόρου λοβού, ευρήματα όμως που συνοδεύουν πλήθος χρόνιων ηπατικών παθήσεων.⁵⁴

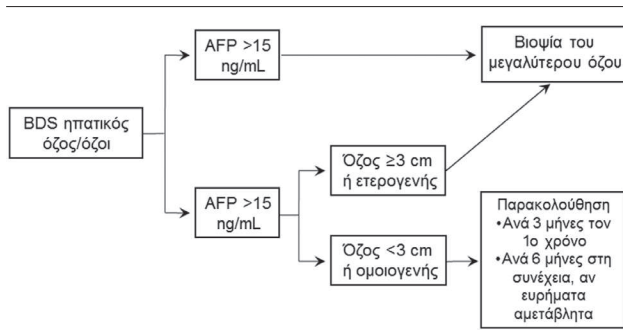
Οι μη επεμβατικές τεχνικές συνήθως είναι αρκετές για τη διάγνωση. Επί αβεβαιότητας, διενεργείται φλεβογραφία, η οποία παρέχει ακριβείς πληροφορίες για την εντόπιση και την έκταση της θρόμβωσης, καθώς και για την πίεση στην ηπατική φλέβα. Η βιοψία έχει ένδειξη μόνο για τη διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών.⁷⁷

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των μεγάλων αναγεννητικών όζων του BDS και του ΗΚΚ που αρκετά συχνά επιπλέκει την πορεία των ασθενών. Απεικονιστικά, το ΗΚΚ παρουσιάζει μεγαλύτερες διαστάσεις (>3 ή 4 cm) σε σχέση με τους καλοήθεις όγκους και ανομοιογενή σκιαγράφιση πριν και μετά από την έγχυση σκιαγραφικού. Επί πλέον ενδείξεις προσφέρει η μέτρηση της α-φετοπρωτεΐνης, με ευαισθησία >75% για τη διάγνωση ΗΚΚ. Παρ' όλα αυτά, σε περίπτωση αμφιβολίας, συστήνεται η βιοψία του μεγαλύτερου όζου (πίν. 6).⁸⁴

Η ύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων της νόσου είναι ενδεικτική δυσμενούς πρόγνωσης. Σε αυτή την περίπτωση, η τριετής επιβίωση χωρίς θεραπεία εκτιμάται μόλις στο 10%.¹⁸

Χωρίς θεραπεία, η επιβίωση των συμπτωματικών ασθενών στα 3 έτη από τη διάγνωση εκτιμάται στο 10%.¹⁸ Προ-

Πίνακας 6. Αλγόριθμος διερεύνησης ηπατικών όζων στο σύνδρομο Budd-Chiari (Budd-Chiari syndrome, BDS). AFP: Alpha-fetoprotein (άλφα-φετοπρωτεΐνη) (από Plessier et al, τροποποιημένο).³⁴



γνωστικοί παράγοντες είναι τα Child-Pugh και MELD scores, καθώς και οι εργαστηριακές και οι κλινικές παράμετροι αυτών. Κανένα από τα διαθέσιμα προγνωστικά μοντέλα δεν έχει επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα για την επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης εξατομικευμένα. Η αρχή που εφαρμόζεται, εκτός από την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας, όταν αυτό είναι δυνατό, στοχεύει στην αντιμετώπιση του BDS με τις λιγότερες δυνατές επεμβατικές πράξεις.⁸⁵

Σε κάθε ασθενή συστήνεται η κατά το δυνατόν αμεσότερη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής, ανεξάρτητα από την αναγνώριση υποκείμενης θρομβοφιλικής κατάστασης, εφόσον δεν υπάρχουν μείζονες αντενδείξεις.⁸⁶ Η αντιπηκτική αγωγή δεν διαλύει τον θρόμβο, αλλά αναστέλλει την επέκτασή του, επιτρέποντας στον ινωδολυτικό μηχανισμό του οργανισμού να τον διαλύσει. Έτσι, επιτυγχάνεται έλεγχος της ηπατικής νόσου έως και στο 25% των ασθενών, ιδιαίτερα σε μικρής βαρύτητας νόσο.¹⁸ Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη βέλτιστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής ή το είδος αυτής.¹² Στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, δεν αναδεικνύεται διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης και ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.¹⁸ Έτσι, το είδος της θεραπείας επιλέγεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπ' όψη ατομικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των παραγόντων (νεφρική νόσος, λοιπή φαρμακευτική αγωγή), αλλά και την εκτιμώμενη διάρκεια θεραπείας.¹⁸ Για τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση τους.¹⁸

Άλλη θεραπευτική επιλογή είναι η διαδερμική αγγειοπλαστική, με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοπρόθεσης. Ένδειξη έχουν οι συμπτωματικοί ασθενείς με μικρής έκτασης θρόμβωση των ηπατικών φλεβών ή της άνω κοιλίας. Η εν λόγω προσέγγιση, σε συνδυασμό με αντιπηκτική αγωγή, επιτυγχάνει έλεγχο του BDS στο 20–30% των ασθενών. Επί επιτυχίας της μεθόδου, η πενταετής επιβίωση προσεγγίζει το 80%.¹⁸

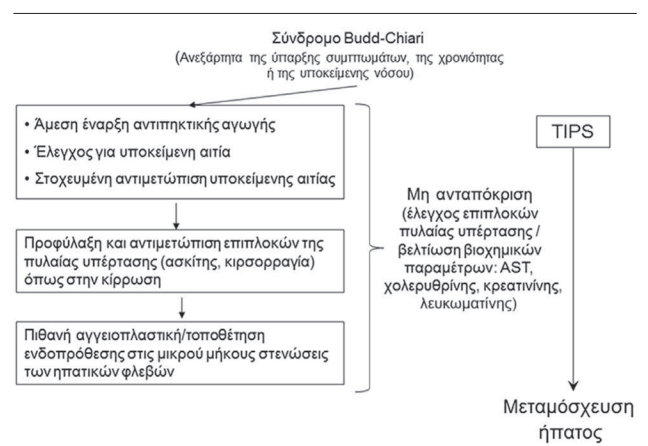
Στο 60% περίπου των ασθενών κατά την πορεία της νόσου θα κριθεί αναγκαία η διενέργεια TIPS λόγω αποτυχίας των ανωτέρω μεθόδων. Η συγκεκριμένη επιλογή, αν και παρουσιάζει σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα, βελτιώνει σημαντικά την πενταετή επιβίωση από το 45% στο 71%. Τελικά, το 10–20% των ασθενών θα οδηγηθεί σε μεταμόσχευση ήπατος, λόγω αποτυχίας ελέγχου της νόσου με τις προαναφερθείσες μεθόδους ή αδυναμίας εκτέλεσης αυτών. Συνεπώς, η προσέγγιση των περισσότερων συνιστάται σε έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και στη συνέχεια στην ως άνωθεν περιγραφείσα κλιμάκωση των παρεμβατικών τεχνικών, με τελική επιλογή τη μεταμόσχευση ήπατος (πίν. 7). Η ανωτέρω τακτική οδηγεί σε πενταετή επιβίωση της τάξης του 80%.⁸⁷

Τέλος, στο πλαίσιο της παρακολούθησης απαιτείται επαγρύπνηση για την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ. Ο επιπολασμός του εκτιμάται στο 15,4% στον συγκεκριμένο πληθυσμό, με συνολική επίπτωση 43% στα 15 έτη από τη διάγνωση και ετήσια επίπτωση 2,8%.¹⁸ Στην ομάδα ασθενών με υποκείμενο μυελούπερπλαστικό νόσημα απαιτείται επί πλέον παρακολούθηση για την πιθανότητα εκτροπής του MPD σε οξεία λευχαιμία.³⁴ Σημειώνεται ότι τα MPD δεν αποτελούν αντένδειξη για τη διενέργεια μεταμόσχευσης ήπατος, μετά την οποία μάλιστα η επιβίωση των εν λόγω ασθενών είναι ίδια με εκείνη στις υπόλοιπες χρόνιες ηπατικές παθήσεις.³⁴

4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΟΥΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ

Ειδική μνεία γίνεται στο σύνδρομο μεμβρανώδους απόφραξης της ηπατικής κοιλίας φλέβας (hepatic vena cava

Πίνακας 7. Αλγόριθμος αντιμετώπισης του συνδρόμου Budd-Chiari. TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση) (από Valla, τροποποιημένο).⁸³



syndrome). Πρόκειται για χρόνια νόσο, που έχει συσχετιστεί σαφώς με τις δυσμενείς συνθήκες διαβίωσης,⁸⁸ και αφορά σε μερική απόφραξη της άνω κοίλης στην ηπατική κοίτη της, πλησίον του σημείου εκβολής των ηπατικών φλεβών. Σε αυτό το σημείο, οι κινήσεις του διαφράγματος αλλά και η στροβιλώδης ροή του αίματος μετά την απορροή του από τις ηπατικές φλέβες καθιστούν το ενδοθήλιο ευπαθές σε τραυματισμούς και επιμολύνσεις.

Η φυσική πορεία της νόσου άρχεται με την ανάπτυξη εστιακής θρομβοφλεβίτιδας, η οποία εξελίσσεται προοδευτικά στον εστιακό σχηματισμό ώριμου ινώδους ιστού και συνακόλουθα στη μόνιμη αγγειακή στένωση.⁸⁹

Έως πρόσφατα η νόσος θεωρείτο γενετική, όμως τα τελευταία έτη αναγνωρίστηκε ως βασική εκλυτική αιτία η λοίμωξη ή και η μικροβιαία. Παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με επηρεασμένη ανοσιακή απάντηση ή υπεράνπτυξη της εντερικής χλωρίδας.⁸⁹ Στις αναπτυσσόμενες χώρες συνυπάρχει συχνά με άλλες χρόνιες ηπατικές νόσους.

Το σύνδρομο ακολουθεί χρόνια πορεία, με εξάρσεις εκλυόμενες από βακτηριακές λοιμώξεις.⁸⁹ Σε ποσοστό >70% εξελίσσεται σε κίρρωση του ήπατος και στο 10–20% σε ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.⁸⁹ Η πρόγνωση εξαρτάται από τη συχνότητα και τη βαρύτητα των

εξάρσεων και όχι από τη χρονική διάρκεια της στένωσης/ απόφραξης ή την έκταση αυτής.⁸⁹ Για τον λόγο αυτόν, πυλώνας στην αντιμετώπισή της είναι η έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση των εξάρσεων, με τη στοχευμένη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, διενεργούνται προσπάθειες αποκατάστασης της στένωσης με χειρουργικές ή ενδοαγγειακές τεχνικές.⁸⁹

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και το σύνδρομο Budd-Chiari αποτελούν νοσολογικές οντότητες με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα σε κίρρωτικούς και μη ασθενείς. Τα τελευταία έτη, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους παρουσίασε σημαντική πρόοδο, οδηγώντας σε βελτίωση τόσο της διαγνωστικής προσπέλασης προς εύρεση της υποκείμενης αιτίας όσο και του σχεδιασμού της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παρ' όλα αυτά, σε πεδία όπως οι ενδείξεις αντιπηκτικής αγωγής, το είδος και η διάρκεια αυτής, αλλά και η επιλογή των καταλληλότερων ανά περίπτωση επεμβατικών τεχνικών, απαιτείται εκτεταμένη έρευνα προκειμένου να βελτιωθεί περαιτέρω η ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο επιβίωσης.

ABSTRACT

Portal vein thrombosis and thrombosis of the hepatic veins: New aspects

I. MANI, L. VASILIEVA, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine and Research Laboratory, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(1):9–24

Thrombosis of the portal vein and the hepatic veins are the most widely known vascular diseases of the liver. Portal vein thrombosis is the predominant vascular liver disorder. It is usually a complication of local (cirrhosis, neoplasm, surgery) or systemic prothrombotic conditions, mainly myeloproliferative diseases. The clinical presentation varies widely, depending on the time of occurrence, the extent of the thrombosis and the presence and nature of underlying chronic liver disease. It may thus range from an asymptomatic finding to a life-threatening condition. Diagnosis is based primarily on imaging techniques, and in particular, Doppler ultrasonography. Early onset of anticoagulation treatment improves the outcome, achieving recanalization in approximately 40% of cases. Obstruction of venous drainage due to thrombosis of the hepatic veins or the inferior vena cava is known as the Budd-Chiari syndrome. It is the result of the combined effect of prothrombotic agents, especially myeloproliferative diseases, factor V Leiden's mutations and the use of oral contraceptives. In most cases, the disease follows a chronic course, characterized by subsequent development of complications of portal hypertension, although it may occasionally be manifest as acute liver failure. Imaging techniques are usually sufficient to establish diagnosis. Treatment is based on progressive escalation to more aggressive intervention, starting with anticoagulant treatment, often progressing to transjugular intrahepatic portosystemic shunt, and ending up with liver transplantation.

Key words: Budd-Chiari syndrome, Portal hypertension, Portal vein thrombosis, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Βιβλιογραφία

- ELSAYES KM, SHAABAN AM, ROTHAN SM, JAVADI S, MADRAZO BL, CASTILLO RP ET AL. A comprehensive approach to hepatic vascular disease. *Radiographics* 2017, 37:813–836
- MANZANO-ROBLEDA MDEL C, BARRANCO-FRAGOSO B, URIBE M, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol* 2015, 14:20–27
- BASIT SA, STONE CD, GISH R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2015, 19:199–221
- OGREN M, BERGQVIST D, BJÖRCK 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, 12:2115–2119
- ARORA NK, LODHA R, GULATI S, GUPTA AK, MATHUR P, JOSHI MS ET AL. Portal hypertension in north Indian children. *Indian J Pediatr* 1998, 65:585–591
- AMITRANO L, GUARDASCIONE MA, BRANCACCIO V, MARGAGLIONE M, MANGUSO F, IANNACCONE L ET AL. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004, 40:736–741
- BELLI L, ROMANI F, SANSALONE CV, ASENI P, RONDINARA G. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann Surg* 1986, 203:286–291
- PONZIANI FR, ZOCCO MA, GARCOVICH M, D'AVERSA F, ROCCARINA D, GASBARRINI A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012, 18:5014–5020
- KUMARA A, SHARMA P, ARORA A. Review article: Portal vein obstruction – epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2015, 41:276–292
- NONAMI T, YOKOYAMA I, IWATSUKI S, STARZL TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992, 16:1195–1198
- PIRISI M, AVELLINI C, FABRIS C, SCOTT C, BARDUS P, SOARDO G ET AL. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: Age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998, 124:397–400
- DE FRANCHIS R; BAVENO V FACULTY. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010, 53:762–768
- PONZIANI FR, ZOCCO MA, CAMPANALE C, RINNINELLA E, TORTORA A, DI MAURIZIO L ET AL. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010, 16:143–155
- DENNINGER MH, CHAÏT Y, CASADEVALL N, HILLAIRES S, GUILLIN MC, BEZEAUD A ET AL. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000, 31:587–591
- CHAWLA Y, DUSEJA A, DHIMAN RK. Review article: The modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 30:881–894
- MARTINELLI I, PRIMIGNANI M, AGHEMO A, REATI R, BUCCIARELLI P, FABRIS F ET AL. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009, 50:916–922
- QI X, DE STEFANO V, WANG J, BAI M, YANG Z, HAN G ET AL. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28:432–442
- VALLA D, CASADEVALL N, HUISSE MG, TULLIEZ M, GRANGE JD, MULLER O ET AL. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988, 94:1063–1069
- NI YH, WANG NC, PENG MY, CHOU YY, CHANG FY. *Bacteroides fragilis* bacteremia associated with portal vein and superior mesenteric vein thrombosis secondary to antithrombin III and protein C deficiency: A case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002, 35:255–258
- PARIKH S, SHAH R, KAPOOR P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010, 123:111–119
- AMITRANO L, BRANCACCIO V, GUARDASCIONE MA, MARGAGLIONE M, SACCO M, MARTINO R ET AL. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: Role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002, 34:535–538
- WALKER AP. Portal vein thrombosis: What is the role of genetics? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:705–707
- ERKAN O, BOZDAYI AM, DISIBEYAZ S, OGUZ D, OZCAN M, BAHAR K ET AL. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:339–343
- ZIRONI G, GAIANI S, FENYVES D, RIGAMONTI A, BOLONDI L, BARBARA L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992, 16:298–303
- DARWISH MURAD S, VALLA DC, DE GROEN PC, ZEITOUN G, HAAGSMA EB, KUIPERS EJ ET AL. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:83–90
- ZOCCO MA, DI STASIO E, DE CRISTOFARO R, NOVI M, AINORA ME, PONZIANI F 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
- ZOLI M, IERVESE T, MERKEL C, BIANCHI G, MAGALOTTI D, MARCHESINI G ET AL. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. *J Hepatol* 1993, 17:56–61
- KONDO T, MARUYAMA H, SEKIMOTO T, SHIMADA T, TAKAHASHI M, OKUGAWA H ET AL. Impact of portal hemodynamics on Doppler ultrasonography for predicting decompensation and long-term outcomes in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2016, 51:236–244
- OPAL SM, VAN DER POLL T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015, 277:277–293
- LEVI M, SCHULTZ M, VAN DER POLL T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013, 39:559–566
- DORIA C, MARINO IR. Acute portal vein thrombosis secondary to donor/recipient portal vein diameter mismatch after orthotopic liver transplantation: A case report. *Int Surg* 2003, 88:184–187

32. LENCIONI R, CARAMELLA D, SANGUINETTI F, BATTOLLA L, FALASCHI F, BARTOLOZZI C. Portal vein thrombosis following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: Value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi. *AJR Am J Roentgenol* 1995, 164:1125–1130
33. MATSUMOTO K, YAMAO K, OHASHI K, WATANABE Y, SAWAKI A, NAKAMURA T ET AL. Acute portal vein thrombosis after EUS-guided FNA of pancreatic cancer: Case report. *Gastrointest Endosc* 2003, 57:269–271
34. DeLEVE LD, VALLA DC, GARCIA-TSAO G; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY LIVER DISEASES. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009, 49:1729–1764
35. PLESSIER A, DARWISH MURAD S, HERNANDEZ-GUERRA M, CONSIGNY Y, FABRIS F, TREBICKA J ET AL. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010, 51:210–218
36. PLESSIER A, DARWISH MURAD S, HERNANDEZ-GUERRA M, VALLA D. A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis (PVT): Results from the European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-VIE). *Hepatology* 2007, 46(Suppl 1):310
37. DE GAETANO AM, LAFORTUNE M, PATRIQUIN H, DE FRANCO A, AUBIN B, PARADIS K. Cavernous transformation of the portal vein: Patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995, 165:1151–1155
38. GARCIA-PAGÁN JC, HERNÁNDEZ-GUERRA M, BOSCH J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008, 28:282–292
39. RANGARI M, GUPTA R, JAIN M, MALHOTRA V, SARIN SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003, 23:434–439
40. MÍNGUEZ B, GARCÍA-PAGÁN JC, BOSCH J, TURNES J, ALONSO J, ROVIRA A ET AL. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006, 43:707–714
41. CONDAT B, VILGRAIN V, ASSELAH T, O'TOOLE D, RUFAT P, ZAPPA M ET AL. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: A clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003, 37:1302–1308
42. KHUROO MS, YATTOO GN, ZARGAR SA, JAVID G, DAR MY, KHAN BA ET AL. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 1993, 17:807–813
43. GAUTHIER-VILLARS M, FRANCHI S, GAUTHIER F, FABRE M, PARIENTE D, BERNARD O. Cholestasis in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2005, 146:568–573
44. BAJAJ JS, BHATTACHARJEE J, SARIN SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001, 16:641–646
45. TESSLER FN, GEHRING BJ, GOMES AS, PERRELLA RR, RAGAVIDRA N, BUSUTTLIL RW ET AL. Diagnosis of portal vein thrombosis: Value of color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1991, 157:293–296
46. SUGIYAMA M, HAGI H, ATOMI Y, SAITO M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: Value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997, 22:434–438
47. MATHIEU D, VASILE N, GRENIER P. Portal thrombosis: Dynamic CT features and course. *Radiology* 1985, 154:737–741
48. CHOU CK, MAK CW, TZENG WS, CHANG JM. CT of small bowel ischemia. *Abdom Imaging* 2004, 29:18–22
49. HADDAD MC, CLARK DC, SHARIF HS, AL SHAHED M, AIDEYAN O, SAMMAK BM. MR, CT, and ultrasonography of splanchnic venous thrombosis. *Gastrointest Radiol* 1992, 17:34–40
50. AMITRANO L, GUARDASCIONE MA, SCAGLIONE M, PEZZULLO L, SANGIULIANO N, ARMELLINO MF ET AL. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:2464–2470
51. KHANNA R, SARIN SK. Non-cirrhotic portal hypertension – diagnosis and management. *J Hepatol* 2014, 60:421–441
52. HALL TC, GARCEA G, METCALFE M, BILK D, RAJESH A, DENNISON A. Impact of anticoagulation on outcomes in acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: A retrospective observational study. *Hepatogastroenterology* 2013, 60:311–317
53. CHAWLA YK, BODH V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015, 5:22–40
54. SENZOLO M, SARTORIT, ROSSETTO V, BURRA P, CILLO U, BOCCAGNI P ET AL. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012, 32:919–927
55. LEONARDI F, DE MARIA N, VILLA E. Anticoagulation in cirrhosis: A new paradigm? *Clin Mol Hepatol* 2017, 23:13–21
56. DELGADO MG, SEIJO S, YEPES I, ACHÉCAR L, CATALINA MV, GARCÍA-CRIADO A ET AL. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10:776–783
57. KWON J, KOHY, YOON JH, YU SJ. Anticoagulation treatment with low molecular-weight heparin for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and risk of hemorrhagic complications. *Blood* 2016, 128:1435
58. CUI SB, SHU RH, YAN SP, WU H, CHEN Y, WANG L ET AL. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015, 27:914–919
59. CHEN H, LIU L, QI X, HE C, WU F, FAN D ET AL. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016, 28:82–89
60. WERNER KT, SANDO S, CAREY EJ, VARGAS HE, BYRNE TJ, DOUGLAS DD ET AL. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: Outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013, 58:1776–1780
61. BENTO L, RODRIGUEZ-HUERTA AR, PASCUAL C, PERÉZ RUS G, CATALINA V, YEPES I ET AL. Antithrombotic therapy in non-neoplastic chronic portal venous thrombosis in cirrhosis: Recanalization and liver function evaluation. *Blood* 2011, 118:3358
62. INTAGLIATA NM, HENRY ZH, MAITLAND H, SHAH NL, ARGO CK, NORTHUP PG ET AL. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016, 61:1721–1727
63. DE GOTTARDI A, TREBICKA J, KLINGER C, PLESSIER A, SEIJO S, TERZIOROLI B ET AL. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis

- and cirrhosis. *Liver Int* 2017, 37:694–699
64. 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
 65. UFLACKER R. Applications of percutaneous mechanical thrombectomy in transjugular intrahepatic portosystemic shunt and portal vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2003, 6:59–69
 66. VILLA E, CAMMÀ C, MARIETTA M, LUONGO M, CRITELLI R, COLOPI S ET AL. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012, 143:1253–1260.e1–4
 67. LUO X, NIE L, ZHOU B, YAO D, MA H, JIANG M ET AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma. *Gastroenterol Res Pract* 2014, 2014:659726
 68. HAN G, QI X, HE C, YIN Z, WANG J, XIA J ET AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011, 54:78–88
 69. SARIN SK, GUPTA N, JHA SK, AGRAWAL A, MISHRA SR, SHARMA BC ET AL. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010, 139:1238–1245
 70. SCHOUTEN JN, VERHEIJ J, SEIJO S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A review. *Orphanet J Rare Dis* 2015, 10:67
 71. SCHOUTEN JN, NEVENS F, HANSEN B, LALEMAN W, VAN DEN BORN M, KOMUTA M ET AL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: Results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35:1424–1433
 72. SIRAMOLPIWAT S, SEIJO S, MIQUEL R, BERZIGOTTI A, GARCIA-CRIADO A, DARNELL A ET AL. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014, 59:2276–2285
 73. FRANCOZ C, BELGHITI J, VILGRAIN V, SOMMACALE D, PARADIS V, CONDAT B ET AL. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005, 54:691–697
 74. MARUYAMA H, OKUGAWA H, TAKAHASHI M, YOKOSUKA O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: Predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013, 108:568–574
 75. GIRLEANU I, STANCIU C, COJOCARIU C, BOICULESE L, SINGEAP AM, TRIFAN A. Natural course of nonmalignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014, 20:288–292
 76. QI X, HAN G, GUO X, DE STEFANO V, XU K, LU Z ET AL. Review article: The aetiology of primary Budd-Chiari syndrome – differences between the West and China. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 44:1152–1167
 77. LIU L, QI XS, ZHAO Y, CHEN H, MENG XC, HAN GH. Budd-Chiari syndrome: Current perspectives and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20:3273–3281
 78. CHAIT Y, CONDAT B, CAZALS-HATEM D, RUFAT P, ATMANI S, CHAOUI D ET AL. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005, 129:553–560
 79. UTHMAN I, KHAMASHTA M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:1641–1647
 80. QI X, DE STEFANO V, SU C, BAI M, GUO X, FAN D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94:e496
 81. BIRON C, ANDRÉANI H, BLANC P, RAMOS J, DUCOS J, GUIGUE N ET AL. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: Correlation with liver injury. *J Lab Clin Med* 1998, 131:243–250
 82. MANGIA A, MARGAGLIONE M, CASCAVILLA I, GENTILE R, CAPPUCCI G, FACCIORUSSO D ET AL. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2983–2987
 83. VALLA DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2017; doi: 10.1007/s12072-017-9810-5 [Epub ahead of print]
 84. PLESSIER A, RAUTOU PE, VALLA DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012, 56(Suppl 1):S25–S38
 85. PLESSIER A, SIBERT A, CONSIGNYY, HAKIME A, ZAPPA M, DENNINGER MH ET AL. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006, 44:1308–1316
 86. 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, 43:167–176
 87. SEIJO S, PLESSIER A, HOEKSTRA J, DELL'ERA A, MANDAIR D, RIFAI K ET AL. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013, 57:1962–1968
 88. SHRESTHA SM. Liver cirrhosis in hepatic vena cava syndrome (or membranous obstruction of inferior vena cava). *World J Hepatol* 2015, 7:874–884
 89. SHRESTHA SM, KAGE M, LEE BB. Hepatic vena cava syndrome: New concept of pathogenesis. *Hepatol Res* 2017, 47:603–615
- Corresponding author:*
S.P. Dourakis, 28 Achaia street, 113 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr