

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva II

Dottorato di ricerca XXIV ciclo

**STUDIO SULL'EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEI PAZIENTI
CON TROMBOSI PORTALE AFFETTI DA CIRROSI EPATICA**

Tesi di dottorato di:

Dott.ssa Francesca Iannuzzi

Matricola R 08118

Relatore: Chiar.mo Prof. Roberto DE FRANCHIS

Correlatore: Dott. Massimo PRIMIGNANI

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

Indice	2
INTRODUZIONE	
Incidenza e prevalenza	3
Eziologia.....	4
Presentazione clinica.....	4
Trombosi portale ed OLT.....	5
Tecniche diagnostiche.....	6
Opzioni terapeutiche.....	6
Terapia anticoagulante.....	7
Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare.....	8
SCOPO DELLO STUDIO	9
MATERIALI E METODI	
Popolazione dello studio	10
Definizioni	11
Criteri di inclusione ed esclusione	11
Analisi statistica	12
RISULTATI	13
Eventi al follow-up	16
DISCUSSIONE	18
TABELLE.....	21
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUZIONE

La trombosi portale (TP), definita come la presenza di un trombo, completamente o parzialmente occludente il vaso, nel tronco della vena porta o nei suoi rami intraepatici, nei pazienti cirrotici determina un peggioramento della preesistente ipertensione portale aggiungendovi una componente presinusoidale. La trombosi portale, se completa, può precludere il trapianto epatico.

Incidenza e prevalenza

La TP è una complicanza non frequente della cirrosi. Sebbene sia spesso associata alla presenza di epatocarcinoma, la prevalenza di TP nella cirrosi epatica non complicata da epatocarcinoma varia nei diversi studi. In effetti i dati di prevalenza ed incidenza della TP in corso di cirrosi sono scarsi e contraddittori.

L'incidenza della TP non neoplastica nei pazienti cirrotici è stimata tra lo 0,6% ed il 22% mentre la prevalenza varia dal 2 al 26%.

Okuda et al.(1) riportano un'incidenza dello 0,6% in 708 pazienti cirrotici consecutivi studiati con un'angiografia. Manzanet ha studiato la prevalenza di trombosi portale in un gruppo di 391 pazienti cirrotici sottoposti a trapianto di fegato tra il 1991 ed il 1998 (2). La prevalenza di trombosi portale al momento del trapianto è risultata del 15,9%. In questo studio la pervietà della vena porta è stata valutata utilizzando l'ecocolordoppler e l'angiorisonanza magnetica come indagine di secondo livello.

In un'altra serie di pazienti che erano stati sottoposti ad intervento chirurgico per ipertensione portale (3-5), la TP era presente in una percentuale variabile dal 10 al 20%. Inoltre nel 1996 Gayowsky ha pubblicato dati relativi a 88 consecutivi interventi di trapianto di fegato eseguiti su 88 veterani americani affetti da cirrosi epatica in stadio terminale: al momento dell'intervento la trombosi della vena porta era presente nel 26% dei casi (6).

Tale variabilità di prevalenza dipende probabilmente dall'eterogeneità dei gruppi di pazienti cirrotici studiati e dalle diverse metodologie diagnostiche utilizzate.

Eziologia

Studi recenti suggeriscono che, come nelle trombosi venose profonde e nella trombosi portale nei pazienti non cirrotici, anche la TP nei pazienti con cirrosi epatica abbia un'eziologia multifattoriale, risultante da un'interazione tra fattori locali o sistemici e difetti singoli o multipli trombofilici sia acquisiti che ereditari (7-8).

La formazione di un trombo nella vena porta può essere favorita dall'alterazione strutturale del fegato nella cirrosi epatica e quindi dal rallentamento del flusso portale, da uno stato di ipercoagulabilità associato alla presenza di fattori di rischio trombotico ereditari (per esempio Fattore V Leiden, mutazione del gene della protrombina) o acquisiti (farmaci, anticorpi anticardiolipina), fattori precipitanti quali traumi, infezioni, neoplasie, interventi chirurgici addominali, terapia endoscopica delle varici esofagee o gastriche (9).

Tuttavia benché nei pazienti affetti da TP non cirrotica sia stato ampiamente dimostrato il ruolo dei disordini coagulatori sia primari che acquisiti, esistono pochi dati disponibili riguardo al ruolo dei disordini coagulatori nella patogenesi della TP nella cirrosi.

Deleve et al (10) in un recente lavoro dimostrano che la prevalenza di TP aumenta con il peggioramento della cirrosi, essendo inferiore all'1% nei pazienti con cirrosi compensata ma fino ad 8-25% nei pazienti candidati al trapianto di fegato. Nei pazienti cirrotici un'ostruzione della vena porta è spesso associabile alla presenza di un HCC; al momento della diagnosi il 6,5% dei pazienti con epatocarcinoma ha una dimostrata trombosi della vena porta (11).

In uno studio Pirisi ha analizzato i dati autoptici di 72 pazienti affetti da cirrosi epatica ed epatocarcinoma ed in questi pazienti la TP è stata riscontrata in una percentuale pari al 44% (12).

Presentazione clinica

Clinicamente la trombosi portale nel cirrotico decorre spesso in modo asintomatico, specie se l'esordio è lento e graduale. Nella maggior parte dei casi la formazione dei trombi è un processo

lento e permette la formazione di circoli collaterali. Tuttavia in alcuni pazienti si può determinare un rebound ipertensivo elevato che può causare emorragia da varici esofagee. Infatti il sanguinamento da varici esofagee, secondario all'aggravamento dell'ipertensione portale, è uno dei possibili sintomi di presentazione della trombosi portale, anche se tale conseguenza della trombosi portale è stata più postulata che realmente analizzata in studi di coorte. Altri quadri di presentazione sono il dolore addominale acuto, iperpiressia con modesto movimento delle transaminasi, l'infarto intestinale.

Uno studio di Amitrano (13) ha valutato la presentazione clinica della trombosi portale in 79 pazienti cirrotici ricoverati per scompenso epatico. Al momento della diagnosi 34 (43%) di questi erano asintomatici, 31 (39%) presentavano sanguinamento gastro-esofageo, 14 (18%) presentavano dolore addominale e, di questi ultimi, 10 presentavano ischemia intestinale.

Nella maggioranza dei casi la trombosi portale è parziale e si modifica per aspetto e localizzazione al follow-up (10). Quando la trombosi si estende alla vena mesenterica superiore il rischio di ischemia intestinale è elevato (13). L'infarto intestinale causato dall'estensione della trombosi alla vena mesenterica presenta una mortalità di oltre il 50% (14).

Lo sviluppo di cavernoma, senza ricanalizzazione, si associa al persistente rischio di un'emorragia gastrointestinale fatale, di una recidiva di trombosi o di un'ostruzione biliare.

Pertanto la ricanalizzazione della trombosi portale è il principale gold-standard della terapia anticoagulante (14).

Trombosi portale ed OLT

Ci sono limitate informazioni sulla terapia anticoagulante nei pazienti che sviluppano TP in lista d'attesa per OLT.

In uno studio di Francoz et al 19 pazienti in lista per OLT, affetti da cirrosi epatica e TP ricevano la terapia anticoagulante ed in 10 pazienti si otteneva la ricanalizzazione della vena porta (15).

L'outcome post-OLT può essere compromesso dalla presenza di una TP completa prima del trapianto (15).

Le correnti raccomandazioni per la terapia anticoagulante sono basate su pochi studi di coorte retrospettivi.

Tecniche diagnostiche

La diagnosi di trombosi del sistema portale deve essere sempre presa in considerazione in presenza di dolore addominale acuto. La diagnosi di trombosi non recente, invece, deve essere sospettata nei pazienti cirrotici con aggravamento dell'ipertensione portale.

L'esame con cui generalmente si riscontra la presenza della trombosi portale è l'ecografia addominale. Se possibile in concomitanza si può eseguire un ecocolordoppler che può confermare la diagnosi e distinguere un trombo di natura benigna da un trombo di natura maligna.

Se il trombo è di recente insorgenza presenta un segnale a bassissima ecogenicità e quindi può essere necessario l'impiego di un mezzo di contrasto per visualizzarlo. Quando l'ecografia e l'ecocolordoppler sono tecnicamente difficoltose, le tecniche di imaging di secondo livello sono l'angiorisonanza o la tomografia computerizzata con ricostruzione vascolare; metodica di terzo livello è l'angiografia a sottrazione digitale. Questa tecnica invasiva va riservata ai casi in cui le metodiche non invasive non siano diagnostiche, prima di trattamenti percutanei interventistici o nella valutazione pre-operatoria dei pazienti candidati alla chirurgia.

Opzioni terapeutiche

Sino a pochi anni fa la trombosi portale completa costituiva una controindicazione al trapianto di fegato. I miglioramenti terapeutici attualmente hanno modificato le indicazioni al trapianto e anche la presenza di trombosi portale nei cirrotici non costituisce più una controindicazione assoluta al trapianto. Uno studio (16) effettuato su pazienti cirrotici sottoposti a trapianto di fegato ha valutato l'impatto della presenza di trombosi portale sull'outcome del trapianto. I pazienti con trombosi

portale hanno presentato una chirurgia più difficile, con maggiori complicanze postoperatorie, una mortalità ospedaliera più alta ed una sopravvivenza inferiore rispetto a pazienti senza trombosi portale.

Terapia anticoagulante

Il riconoscimento che in molti casi la trombosi portale non cirrotica è associata a uno stato protrombotico ha portato all'esecuzione di uno studio da parte di Condat et al (17). In questo studio è stato dimostrato che la terapia anticoagulante in questi pazienti può prevenire altri episodi di trombosi specialmente se sono presenti altre condizioni di rischio protrombotico. Lo studio ha dimostrato inoltre che la terapia anticoagulante è in grado di determinare una ricanalizzazione in più dell'80% dei casi senza aumentare il rischio o la gravità del sanguinamento.

La cirrosi è considerata un fattore di rischio locale di sviluppo di trombosi portale e anticorpi antifosfolipidi o mutazioni protrombotiche sono state descritte in più del 50% dei cirrotici con trombosi portale non neoplastica.

Allo stesso modo che per la trombosi portale non cirrotica, la terapia anticoagulante potrebbe cambiare la prognosi nei pazienti con trombosi portale. La preoccupazione maggiore all'impiego della terapia anticoagulante nel cirrotico è legata all'alterata emostasi secondaria al difetto di sintesi epatica ed all'aumentato rischio di sanguinamento, correlato al grado di ipertensione portale.

Gli studi di Amitrano del 2001 e di Manuel Romero Gomez del 2002 (18-19) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'impiego della terapia anticoagulante nei pazienti con cirrosi e trombosi splancnica di recente insorgenza.

Recentemente Francoz ha pubblicato (15) uno studio condotto su 251 pazienti cirrotici inseriti in lista d'attesa di trapianto di fegato e studiati per la ricerca di trombosi portale: è stata riscontrata trombosi portale al momento dell'inserimento in lista in 21 pazienti (8,4%), 8 (3,1%) pazienti invece hanno sviluppato trombosi portale o splancnica durante il periodo di attesa per il trapianto. Dei 29 pazienti con trombosi portale, 19 sono stati posti in terapia anticoagulante. La proporzione di

ricanalizzazione parziale o completa della vena porta è risultata significativamente più alta nei pazienti che hanno eseguito la terapia anticoagulante che nei 10 pazienti che non l'hanno eseguita ($p=0,002$). La sopravvivenza dopo il trapianto è risultata significativamente più bassa in chi aveva una trombosi completa della vena porta al momento dell'intervento. Questi dati suggeriscono che in questi pazienti la terapia anticoagulante è sicura ed ha un impatto significativo sulla ricanalizzazione e sulla prevenzione dell'estensione della trombosi. Attualmente il trattamento del paziente cirrotico con trombosi non segue dei protocolli definiti.

Shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)

Esistono diverse tecniche che consentono l'eliminazione di trombi recenti tra cui la trombectomia meccanica e la trombolisi locale in modo da consentire il posizionamento di uno shunt e garantire la protezione sul rischio di sanguinamento ed un miglioramento della sopravvivenza(20), riducendo il rischio del sanguinamento (21).

In un recente lavoro Senzolo et al (22) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della TIPS in caso di trombosi portale con o senza trasformazione cavernomatosa in pazienti cirrotici. La formazione di un cavernoma non dovrebbe essere considerata una controindicazione alla TIPS, anche se aumenta la difficoltà tecnica dell'esecuzione della procedura.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia della terapia anticoagulante orale oppure con eparina a basso peso molecolare in un gruppo di pazienti affetti da cirrosi epatica e trombosi portale, di valutare i sintomi di presentazione della trombosi portale e la variazione dello score di Child-Pugh, , in funzione della comparsa, della risoluzione o dell'eventuale estensione della trombosi portale.

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio

Questo studio è stato eseguito in una serie consecutiva di 66 pazienti arruolati retrospettivamente, affetti da cirrosi epatica e trombosi del sistema portale, riferiti alla nostra unità tra gennaio 1996 ed aprile 2010. Tali pazienti venivano seguiti presso gli ambulatori di epatologia con esami ematici, ecografia dell'addome superiore, valutazione mediante tomografia assiale computerizzata con ricostruzione vascolare ed EGDS periodiche.

La data della diagnosi di trombosi portale era considerata coincidente con la data di esecuzione di un esame di imaging (un esame di primo livello come ecografia/ecocolordoppler oppure un esame di secondo livello come TC/RM addome) per valutare tutti i segmenti dell'asse venoso del sistema portale (vena porta, rami intraepatici della vena porta, vena mesenterica superiore e vena splenica).

La presenza di materiale solido nel lume del sistema venoso portale, era indicativa della presenza di una trombosi portale completa o parziale; la presenza di circoli collaterali porto-portali definiva la presenza di un cavernoma portale.

Al momento della diagnosi i pazienti venivano inviati presso un centro di riferimento per la trombosi portale ove si valutava:

- 1) la presenza di fattori di rischio generali o locali per la trombosi nella storia anamnestica (per esempio recenti traumi, interventi chirurgici addominali, infezioni, recenti trattamenti endoscopici per varici esofagee, ecc...)
- 2) test di coagulazione ematici per valutare i possibili rischi di una terapia anticoagulante
- 3) test di screening di trombofilia
- 4) EGDS per il reperimento di eventuali varici gastro-esofagee a rischio (si consideravano a rischio le varici esofagee F1 con segni rossi, le varici F2 ed F3)

I pazienti con varici esofagee a rischio di sanguinamento, prima di iniziare la terapia anticoagulante, venivano sottoposti a trattamento endoscopico in profilassi primaria al sanguinamento, con Legatura Elastica (EVL) oppure venivano posti in terapia con Beta-Bloccanti non cardio selettivi.

La scelta di eseguire la terapia anticoagulante, il tipo di farmaco utilizzato (eparina a basso peso molecolare oppure warfarin [Coumadin]), la durata del trattamento erano stabiliti secondo giudizio di uno specialista gastroenterologo esperto di trombosi portale e spesso dopo consulto con un ematologo, valutando il rischio emorragico caso per caso in base alla storia anamnestica del paziente, la presenza di intolleranza all'eparina, la presenza di una piastrinopenia/coagulopatia severa.

I pazienti che iniziavano la terapia anticoagulante orale dovevano mantenere un valore di INR (International Normalized Ratio) fra 2 e 3, in accordo con le raccomandazioni correnti per le trombosi venose profonde (5th American College of Chest Physicians Guidelines for Deep Vein Thrombosis), (23).

Tali pazienti venivano seguiti con visite periodiche, esami ematici, esami radiologici/ecografici ed endoscopici al momento della diagnosi, a 3 mesi dalla diagnosi e successivamente ogni 6 mesi.

Definizioni

Abbiamo definito trombosi portale completa quella trombosi che occlude completamente il tronco principale della vena porta, e come trombosi parziale la trombosi che coinvolge o il tronco della vena porta senza occluderlo completamente o i rami intraepatici della vena porta.

Abbiamo definito miglioramento della trombosi portale una riduzione della TP completa a TP parziale o una sua scomparsa e, nel caso di una TP parziale, la sua risoluzione.

Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione: cirrosi epatica diagnosticata istologicamente o con reperti ecografici, biochimici e clinici compatibili e presenza di trombosi portale.

Criteri di esclusione: presenza di neoplasie ed epatocarcinoma

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma statistico SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, versione 18). I risultati sono espressi come medie \pm errore standard della media (SEM), se non altrimenti specificato. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante il test Chi-quadrato o il test esatto di Fisher, quando appropriato. Le variabili continue con distribuzione normale sono state valutate mediante test t di Student; quelle con distribuzione non normale mediante test U di Mann-Whitney. Mediante analisi di regressione logistica binaria abbiamo valutato i parametri predittivi indipendenti di miglioramento della trombosi portale. Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Abbiamo arruolato nel nostro studio in maniera retrospettiva, 66 pazienti (44 maschi e 22 femmine) affetti da cirrosi epatica cui veniva posta diagnosi di trombosi portale fra gennaio 1996 ed aprile 2011. L'età media della popolazione in studio è $59 \pm 1,3$ anni.

Alla diagnosi di trombosi portale il 17% dei pazienti apparteneva alla classe di Child-Pugh A, il 68% dei pazienti apparteneva alla classe di Child-Pugh B ed il 6% dei pazienti apparteneva alla classe di Child-Pugh C.

La diagnosi di trombosi portale veniva posta in 37 pazienti (56%) mediante ecografia/ecocolordoppler, in 27 pazienti (41%) mediante TC addome ed in 2 pazienti (3%) mediante RM addome.

18 pazienti (27%) su 66 presentavano fattori di rischio generali o locali per la trombosi nella storia anamnestica; il test di trombofilia genetica veniva eseguito in 28 pazienti e risultava positivo soltanto in 2 pazienti (3%).

Si osservava una singola localizzazione della trombosi alla diagnosi in 36 pazienti ed una localizzazione multipla in 30 pazienti. La trombosi risultava completa in 7 pazienti (10,6%) e parziale in 52 pazienti (78,8%). Alla diagnosi 7 pazienti (10,6%) presentano cavernoma portale.

14 pazienti (21%) presentavano una localizzazione singola al tronco comune della vena porta, 17 (25%) pazienti presentavano la trombosi esclusivamente di uno o entrambi i rami portali intraepatici, 12 (18%) pazienti presentavano la trombosi a livello della confluenza spleno-mesenterica e/o vena splenica, vena mesenterica superiore e inferiore, 10 (15%) pazienti presentavano la trombosi del tronco comune e di almeno un ramo intraepatico portale. Tutti gli altri presentavano localizzazioni multiple (sia del distretto portale inteso come vena porta e rami portali intraepatici che delle vene spleno-mesenteriche).

44 pazienti (66,7%) hanno eseguito la terapia anticoagulante sia orale con Coumadin, sia con eparina a basso peso molecolare, sia con entrambe in tempi consecutivi. 17 (39%) pazienti assumevano terapia con eparina a basso peso molecolare, 23(52%) pazienti assumevano terapia con

Coumadin, 4 (9%) pazienti assumevano entrambe le terapie in maniera sequenziale (2 pazienti assumevano eparina per 8 e 10 mesi rispettivamente e poi iniziavano la terapia con Coumadin, 2 pazienti assumevano Coumadin per 3 e 7 mesi rispettivamente e poi iniziavano la terapia con Eparina).

Il tempo medio di trattamento era di 38 ± 4 mesi per il gruppo di pazienti che assumeva Coumadin, 23 ± 3 mesi per il gruppo di pazienti che assumeva Eparina a basso peso molecolare. 2 pazienti assumevano eparina per 8 ± 1 mesi e successivamente Coumadin per 39 ± 15 mesi. 2 pazienti assumevano prima Coumadin per 5 ± 2 mesi e successivamente eparina per 13 ± 5 mesi.

I pazienti che non eseguivano alcun trattamento presentavano valori di piastrine inferiori a $50.000/\text{mmc}$ oppure varici esofagee a rischio emorragico; infatti di 20 pazienti che non eseguivano alcun trattamento, 6 avevano come controindicazione la severa piastrinopenia, 10 presentavano varici ad elevato rischio emorragico (F2 o F3), 11 presentavano in anamnesi precedenti episodi emorragici ed erano pertanto ritenuti a rischio elevato di sanguinamento.

Nel periodo di follow-up 24 pazienti su 66 (36%) ottenevano una risoluzione completa (4 pazienti non in terapia e 20 pazienti in corso di trattamento anticoagulante: 4 pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare, 12 pazienti in trattamento con Coumadin, 4 pazienti in terapia con entrambi i farmaci consecutivamente). La terapia anticoagulante risultava efficace nella risoluzione della trombosi portale al follow-up in maniera statisticamente significativa ($p=0,032$).

La ricanalizzazione parziale era ottenuta in 28 (42%) pazienti (4 pazienti non in terapia, 24 pazienti in corso di terapia anticoagulante: 8 pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare, 14 pazienti in trattamento con Coumadin, 2 pazienti in terapia con entrambi i farmaci consecutivamente). La terapia anticoagulante risultava efficace nella ricanalizzazione parziale della trombosi portale al follow-up in maniera statisticamente significativa ($p=0,018$).

Il trattamento con terapia anticoagulante si associava in maniera statisticamente significativa a miglioramento della trombosi portale, con un OR di 5,71 (95% C, 1,87 - 17,4; $p = 0,002$).

Si osservava un'estensione della trombosi in 31 pazienti su 66 (47%) di cui 25 al di fuori della terapia anticoagulante e 6 in corso di terapia anticoagulante (2 pazienti in terapia con eparina a basso peso molecolare, 3 pazienti in terapia con Coumadin, 1 paziente in terapia con entrambe le terapie consecutivamente). L'esecuzione di terapia anticoagulante non influiva in maniera statisticamente significativa sull'estensione della trombosi portale ($p=0,168$) al follow-up.

20 pazienti presentavano cavernoma portale (in 7 pazienti era già presente alla diagnosi, in 13 pazienti compariva in corso di follow-up: di questi 4 pazienti non assumevano alcuna terapia, 5 pazienti assumevano terapia con eparina, 3 pazienti assumevano terapia con Coumadin, 1 paziente assumeva entrambe le terapie in modo consecutivo). La terapia anticoagulante non risultava efficace nell'impedire lo sviluppo di cavernoma portale in maniera statisticamente significativa ($p=0,741$).

I pazienti in corso di terapia con Coumadin presentavano una risoluzione completa della trombosi mediamente in 9 mesi.

I pazienti in corso di terapia con Eparina a basso peso molecolare presentavano una risoluzione completa della trombosi mediamente in 8 mesi.

I pazienti che ricevevano un trattamento combinato e consecutivo con Coumadin ed Eparina a basso peso molecolare presentavano una risoluzione completa della trombosi mediamente in 10 mesi.

I pazienti in corso di terapia con Coumadin presentavano una ricanalizzazione parziale della trombosi mediamente in 7 mesi.

I pazienti in corso di terapia con Eparina a basso peso molecolare presentavano una risoluzione completa della trombosi mediamente in 3 mesi.

I pazienti che ricevevano un trattamento combinato e consecutivo con Coumadin ed Eparina a basso peso molecolare presentavano una risoluzione completa della trombosi mediamente in 1 mese.

Eventi al follow-up

In 12 su 66 (18%) pazienti si osservava un episodio di emorragia digestiva superiore da ipertensione portale (5 pazienti (41%) in corso di terapia anticoagulante, 7 pazienti (59%) al di fuori del trattamento). 2 pazienti (3%) presentavano un episodio di emorragia digestiva superiore precedentemente alla diagnosi. 3 pazienti (4%) presentavano un episodio di emorragia digestiva superiore non correlabile all' ipertensione portale in corso di terapia anticoagulante. Per quanto riguarda il presentarsi dell'evento emorragia digestiva superiore correlato ad ipertensione portale, non vi era una differenza statisticamente significativa fra il gruppo di pazienti che ricevevano terapia anticoagulante ed il gruppo di pazienti che non ricevevano alcun trattamento ($p=0,11$).

30 pazienti (45 %) erano asintomatici al momento della diagnosi. Al momento della diagnosi 30 (45%) pazienti presentavano ascite, 3 (4%) pazienti presentavano iperpiressia, 4 (6%) pazienti presentavano dolore addominale, 9 (13%) pazienti presentavano melena e/o ematemesi.

2 pazienti (3%) presentavano encefalopatia porto-sistemica alla diagnosi di trombosi, 19 pazienti (29%) su 66 presentavano almeno un episodio di encefalopatia porto-sistemica in corso di follow-up (di questi 9 pazienti erano in trattamento anticoagulante e 10 non in terapia).

Lo score di Child-Pugh rimaneva invariato in 31 pazienti (47%) su 66 con trombosi portale (23 di questi erano in terapia), subiva un peggioramento di 1 punto ad un anno di follow-up in 14 pazienti (21%, 9 di questi in terapia anticoagulante), mentre subiva un peggioramento di almeno 2 punti ad un anno di follow-up in 3 pazienti (un paziente in terapia con Coumadin, un paziente in terapia con entrambe ed un paziente non in terapia). La terapia anticoagulante non era efficace nell'impedire un peggioramento di score di Child Pugh in maniera statisticamente significativa ($p=0,61$).

In corso di follow-up 1 paziente (1%) sviluppava ascite per la prima volta, 2 pazienti (3%) presentavano un episodio di encefalopatia porto-sistemica (EPS), 3 pazienti (4%) ricevevano diagnosi di epatocarcinoma e 4 pazienti (6%) presentavano un episodio di emorragia digestiva superiore.

In corso di follow-up si osservavano 5 decessi: 2 pazienti per cause non correlabili alla cirrosi epatica ed alla trombosi portale (incidente stradale, linfoma di Hodgkin); 1 paziente per emorragia digestiva superiore; 1 paziente per scompenso epatico; 1 paziente per lo sviluppo di epatocarcinoma in corso di follow-up.

DISCUSSIONE

La formazione di un trombo nella vena porta può essere favorita dall'alterazione strutturale del fegato nella cirrosi epatica e quindi dal rallentamento del flusso portale, da uno stato di ipercoagulabilità associato alla presenza di fattori di rischio trombotico ereditari (per esempio Fattore V Leiden, mutazione del gene della protrombina) o acquisiti (farmaci, anticorpi anticardiolipina), fattori precipitanti quali traumi, infezioni, neoplasie, interventi chirurgici addominali, terapia endoscopica delle varici esofagee o gastriche (9).

Tuttavia benché nei pazienti affetti da TP non cirrotica sia stato ampiamente dimostrato il ruolo dei disordini coagulatori sia primari che acquisiti, esistono pochi dati disponibili riguardo al ruolo dei disordini coagulatori nella patogenesi della TP nella cirrosi.

Secondo uno studio di Condat et al (17) anticorpi antifosfolipidi o mutazioni protrombotiche sono state descritte in più del 50% di un gruppo di pazienti cirrotici con trombosi portale non neoplastica. Nel nostro studio invece la presenza di mutazioni protrombotiche è stata descritta soltanto nel 3% della casistica, mentre un ruolo preponderante nell'eziologia della trombosi portale ha la presenza di fattori di rischio precipitanti quali traumi, infezioni, neoplasie, interventi chirurgici addominali, terapia endoscopica delle varici esofagee o gastriche (nel 27% della casistica).

Deleve et al (10) in un recente lavoro dimostrano che la prevalenza di TP aumenta con il peggioramento della cirrosi, essendo inferiore all'1% nei pazienti con cirrosi compensata ma fino ad 8-25% nei pazienti candidati al trapianto di fegato. Nel nostro studio invece soltanto il 6% della casistica presenta alla diagnosi una classe di Child-Pugh C, il 68% dei pazienti presentava classe di Child-Pugh B ed il 17% classe di Child-Pugh A.

Come che per la trombosi portale non cirrotica, la terapia anticoagulante potrebbe cambiare la prognosi nei pazienti con trombosi portale. La preoccupazione maggiore all'impiego della terapia anticoagulante nel cirrotico è legata all'alterata emostasi secondaria al difetto di sintesi epatica ed all'aumentato rischio di sanguinamento, correlato al grado di ipertensione portale.

Gli studi di Amitrano del 2001 e di Manuel Romero Gomez del 2002 (18-19) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'impiego della terapia anticoagulante nei pazienti con cirrosi e trombosi splancnica di recente insorgenza. In effetti anche nel nostro studio si conferma che la terapia anticoagulante non modifica la percentuale di eventi emorragici in maniera statisticamente significativa nei due gruppi di pazienti in trattamento anticoagulante e non in trattamento.

Recentemente Francoz ha pubblicato (15) uno studio condotto su 251 pazienti cirrotici inseriti in lista d'attesa di trapianto di fegato e studiati per la ricerca di trombosi portale: è stata riscontrata trombosi portale al momento dell'inserimento in lista in 21 pazienti (8,4%), 8 (3,1%) pazienti invece hanno sviluppato trombosi portale o splancnica durante il periodo di attesa per il trapianto. Dei 29 pazienti con trombosi portale, 19 sono stati posti in terapia anticoagulante. La proporzione di ricanalizzazione parziale o completa della vena porta è risultata significativamente più alta nei pazienti che hanno eseguito la terapia anticoagulante che nei 10 pazienti che non l'hanno eseguita ($p=0,002$). Questi dati suggeriscono che in questi pazienti la terapia anticoagulante è sicura ed ha un impatto significativo sulla ricanalizzazione e sulla prevenzione dell'estensione della trombosi.

Nel nostro studio si conferma l'impatto significativo della terapia anticoagulante sulla ricanalizzazione completa e parziale, con un OR di 5,71 (95% C, 1,87 - 17,4; $p = 0,002$) mentre non risulta significativa nell' impedire l'estensione della trombosi portale ($p=0,168$) o nella creazione di un cavernoma portale ($p= 0,741$).

Uno studio di Amitrano (2) ha valutato la presentazione clinica della trombosi portale in 79 pazienti cirrotici ricoverati per scompenso epatico. Al momento della diagnosi 34 (43%) di questi erano asintomatici, 31 (39%) presentavano sanguinamento gastro-esofageo, 14 (18%) presentavano dolore addominale e, di questi ultimi, 10 presentavano ischemia intestinale.

Anche nel nostro studio si conferma che la trombosi portale nel paziente cirrotico si presenta nella maggiorparte dei casi in maniera asintomatica, infatti il 45 % dei pazienti non riferiva nessun sintomo alla diagnosi. Al momento della diagnosi 30 (45%) pazienti presentavano ascite, 3 (4%) pazienti presentavano iperpiressia, 4 (6%) pazienti presentavano dolore addominale, 9 (13%)

pazienti presentavano melena e/o ematemesi, 2 pazienti (3%) presentavano encefalopatia porto-sistemica.

I pazienti deceduti in corso di follow-up per cause correlabili alla cirrosi epatica ed alla trombosi portale (emorragia digestiva superiore e scompenso epatico) non avevano ricevuto alcun trattamento anticoagulante; in particolar modo il paziente deceduto per scompenso epatico era stato escluso dalla lista trapianto per la presenza della trombosi portale completa.

TABELLE

Tabella 1: popolazione

Sesso (M/F)	44 (67%) / 22 (33%)
Età (anni)	59 ± 1.3
Classe di Child-Pugh	
A	(17%)
B	(68%)
C	(6%)

Tabella 2: metodica per la diagnosi di trombosi

	Frequenza	Percentuale
eco/doppler	37	56,1
TC	27	40,9
RMN	2	3,0
Totale	66	100,0

Tabella 3: tipo di trombosi

	Frequenza	Percentuale
completo	7	10,6
parziale	52	78,8
cavernoma	7	10,6
Totale	66	100,0

Tabella 4: sintomi di presentazione

SINTOMI DI PRESENTAZIONE	Frequenza	Percentuale
nessuno	30	45,5
ascite	22	33,3
febbre	1	1,5
dolore addominale	1	1,5
ematemesi	1	1,5
melena ed ematemesi	2	3,0
ascite e febbre	1	1,5
ascite, febbre, melena ed ematemesi	1	1,5
ascite e dolore addominale	2	3,0
ascite e melena	1	1,5
Ascite, melena ed ematemesi	1	1,5
ascite ed ematemesi	2	3,0
dolore addominale e melena	1	1,5
Totale	66	100,0

BIBLIOGRAFIA

- (1) Okuda K, Ohnishi K, Kimura K. Incidence of portale thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology 1985; 89: 279-286.
- (2) Manzanet G, Sanjaun F, Orbis P et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. Liver transpl. 2001; 7:125-131

- (3) Orozco H, Takahashi T, Mercado MA, Garcia-Tsao G. Postoperative portal vein obstruction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:607.
- (4) Belli L, Romani F, Sansalone CV, Asenti P. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann Surg* 1986; 203: 286-291.
- (5) Sarfeh IJ. Portal vein thrombosis associated with cirrhosis: clinical importance. *Arch Surg* 1979; 114: 902_905.
- (6) Gayowski TJ, Marino IR, Doyke HR. A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res.* 1996; 60:333-338
- (7) Denninger M-H, Chait Y, Casadevall et al. Cause of portal hepatic venous thrombosis in adults. The role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31: 587-591.
- (8) Valla DD, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J of Hepatology* 2000; 32: 865-591
- (9) Politoske D. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy: prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1996; 41:185-190
- (10) Deleve L, Valla D_C, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology*, vol 49. No 5, May 2009: 1729-1764
- (11) Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T et al. Formation of hilar collaterals of cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. Observations in ten patients. *Gastroenterology* 87: 1150-1153

- (12) Pirisi M, Avellini C, Fabris C. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J cancer Res Clin Oncol.* 1998; 124 (7): 398-400
- (13) Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatology* 2004;40:736-741
- (14) Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M et al. Acute Portal Vein Thrombosis Unrelated to Cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* vol.51, 210-218. N°1 2010
- (15) Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54: 691-697
- (16) Yerdel MA, Gunson B, Mirza D. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-81 (may 2000; 15; 69 (9): 1772-4
- (17) Condat B, Pessione F, Hillaire S et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120:490-497
- (18) Amitrano L. Portal and mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients: *Gastroenterology* 2001; 123 (4)

- (19) Manuel Romero Gomez, Reyez Gutierrez-Yous, David Delgad-Mijiee. Anticoagulant therapy for recent portal vein thrombosis in a patient with liver cirrhosis suffering from variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 122 (7)
- (20) Belli L, Salsalone CV, Aseni P. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann Surg.* 1986 Mar; 203 (3):286-91
- (21) Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL. Portal vein thrombosis in cirrhosis with variceal hemorrhage. *J Gastrointest Surg* 1997 Mar; 1(29). 123-131
- (22) Senzolo M, Tibbals J, Chologitas E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Alimentary Pharmacology and therapeutics.* Volume 23 page 767 – March 2006
- (23) Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (suppl): 176S-193S