

# La trombosi della vena porta

Gian Mario Santamaria, Stefania Morelli, Paola Trucco, Piero Davio, Ivo Casagrande

Dipartimento di Emergenza e Accettazione  
A.O. Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

## SINTESI

La trombosi acuta della vena porta (PVT) è una malattia che si vede poco frequentemente nell'attività di Pronto Soccorso, dove porre la diagnosi può essere difficile per la molteplicità dei sintomi di presentazione, anche se in alcuni casi la modalità clinica di esordio permette di sospettarla. Per la diagnosi, l'indagine radiologica più appropriata è l'ecotomografia con lo studio Doppler e la TC

spirale può essere un utile complemento. La differenziazione della trombosi in acuta e cronica è importante per la terapia e per la prognosi. Nei pazienti stabili la terapia più frequentemente utilizzata è somministrare eparina e warfarin ed in alcuni casi la trombolisi può essere il trattamento di scelta, ma per pazienti con infarto intestinale è indicato l'intervento chirurgico.

In questo lavoro vengono presentati e discussi due casi, uno ad esordio acuto e l'altro a presentazione cronica.

## Caso clinico n. 1

La signora G.T.A., di anni 67, giunge in Pronto Soccorso per la comparsa di dolore lombare, presente da alcuni giorni, associato a lipotimia; riferisce un analogo episodio di dolore lombare verificatosi circa cinque mesi prima, a remissione spontanea, per cui ha eseguito radiografia del rachide lombosacrale ed ecografia dell'addome di cui non esibisce i referti.

Dall'anamnesi risulta appendicectomia, tiroidectomia parziale per adenoma con conseguente ipotiroidismo post-chirurgico, calcolosi della colecisti con frequenti coliche biliari, ipertensione arteriosa essenziale. È in terapia domiciliare con atenololo 100 mg/die, enalapril 5 mg/die, levotiroxina 50 mcg/die e furosemide 25 mg saltuariamente.

All'esame obiettivo presenta elevata pressione arteriosa sisto-diastolica, diaforesi al passaggio in ortostatismo, assenza di segni di stasi polmonare e addome trattabile; all'esplorazione rettale si riscontra ampolla distesa da feci normocoliche e normoformate. Il tracciato ECG risulta nella norma, la radiografia del torace non mostra alterazioni mentre in quella diretta dell'addome è presente distensione gastrica con grossolano livello idro-aereo. Gli esami ematici mostrano spiccata leucocitosi neutrofila, indici di flogosi molto elevati, creatinina, test della coagulazione ed EGA nella norma.

L'esame ecografico dell'addome, pur risultando poco attendibile perché ostacolato dalla conformazione dell'addome e dall'importante meteorismo, permette di evidenziare calcolosi della colecisti e un apparente aumento volumetrico della vena mesenterica superiore, mentre risultano di difficile valutazione la vena porta e l'asse spleno-portale. Vengono, inoltre, evidenziate delle anse intestinali a parete marcatamente ispessita e senza peristalsi. Pertanto la paziente è stata sottoposta a TC spirale multistrato dell'addome, con l'utilizzo del

mezzo di contrasto, che evidenzia colelitiasi, estesa trombosi della vena mesenterica superiore e inferiore, della vena splenica e della vena porta con lesioni spleniche e segni di sofferenza di alcune anse del piccolo intestino.

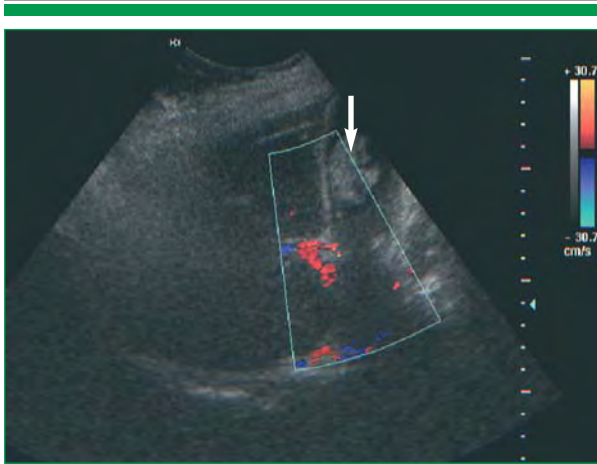
La paziente, dopo riduzione dei valori pressori con nitroprussiato, viene sottoposta a fibrinolisi sistemica (alteplase 15 mg in bolo e a seguire 50 mg in 30 min e 35 mg in 60 min), proseguendo poi con l'infusione di eparina sodica.

Successivamente presenta un miglioramento soggettivo ma la peristalsi rimane torpida e viene segnalata la comparsa di ascite a un'ecografia dell'addome di controllo con gli indici di laboratorio invariati; al controllo TC dell'addome, eseguito a circa 12 ore dalla fibrinolisi, non vi è nessun segno di miglioramento sia del flusso vascolare sia dello stato delle anse del tenue che rimangono ispessite, edematose e ipovascolarizzate.

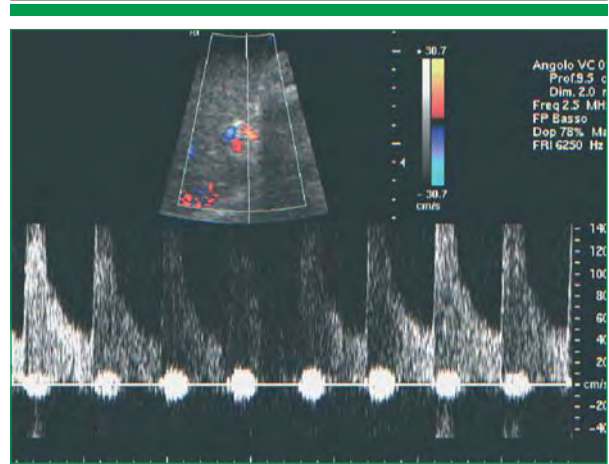
Dopo valutazione chirurgica la paziente viene inviata in sala operatoria e sottoposta a resezione digiunale per la presenza di infarto venoso di ansa del tenue. In quella sede si procede anche a colecistectomia per il riscontro di colecistite calcolosa. La paziente presenta regolare decorso post-operatorio e un episodio di fibrillazione atriale parossistica con ripristino del ritmo sinusale. In seguito, lo studio dei fattori favorenti uno stato di trombofilia dimostra la presenza di mutazioni C677T di MTHFR, V Leiden, G20210A tutte presenti in forma eterozigote; la paziente viene dimessa con terapia anticoagulante orale (Figure 1, 2, 3, 4).

## Caso clinico n. 2

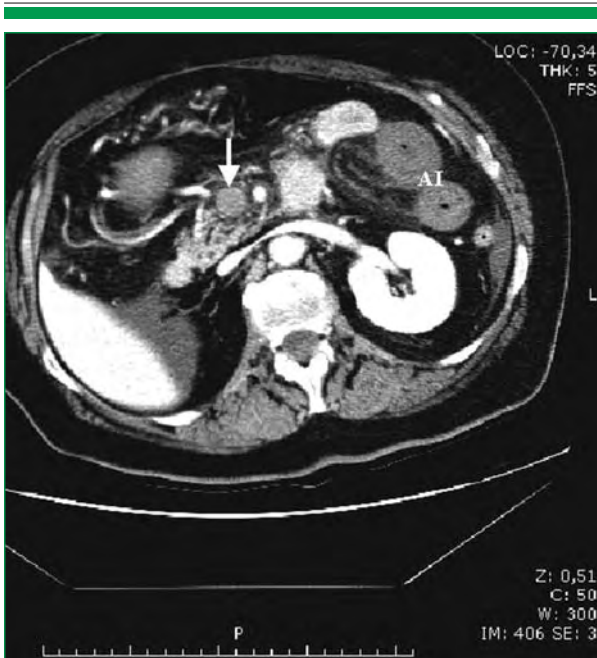
La signora G. N., di anni 41, giunge in Pronto Soccorso lamentando dolori addominali, soprattutto ai quadranti superiori, presenti da circa dieci giorni, associati a nausea, vomito, diarrea e febbre.



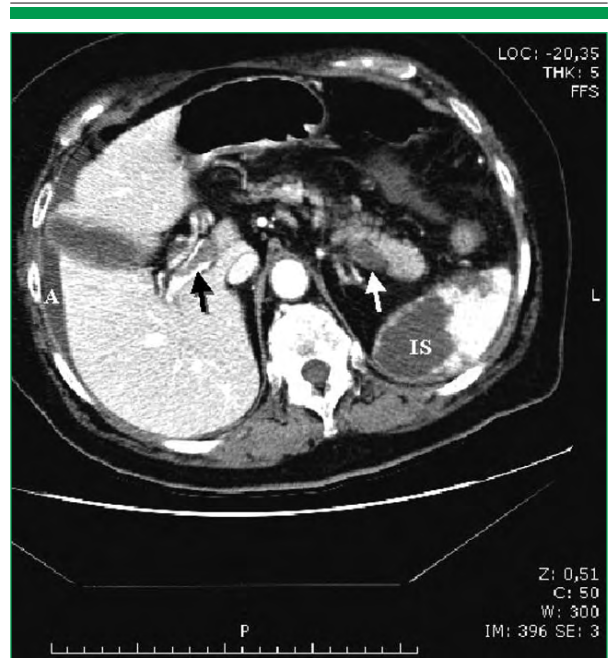
**Fig. 1** - La valutazione ecografica dell'ilo epatico è resa difficoltosa dalla presenza di colecistopatia litiasica con cono d'ombra posteriore (freccia) ma l'applicazione del color Doppler rileva la presenza di un vaso con flusso epatopeto.



**Fig. 2** - La valutazione flussimetrica della vascolarizzazione all'ilo epatico rileva a livello del vaso evidenziato un flusso di tipo arterioso, mentre è assente il flusso portale.



**Fig. 3** - Immagine TC acquisita in fase portale: trombo ostruente il lume della vena mesenterica superiore che risulta aumentata di calibro (freccia bianca) e posta lateralmente all'omonima arteria bene evidenziata dal mezzo di contrasto, anse intestinali con pareti ispessite ed edematose da infarto venoso del piccolo intestino (AI).



**Fig. 4** - Immagine TC acquisita in fase portale: trombo flottante che ostruisce parzialmente il lume della vena porta (freccia nera), trombo ostruente la vena splenica (freccia bianca), grossolane aree infartuali spleniche (IS), versamento ascitico periepatico (A).

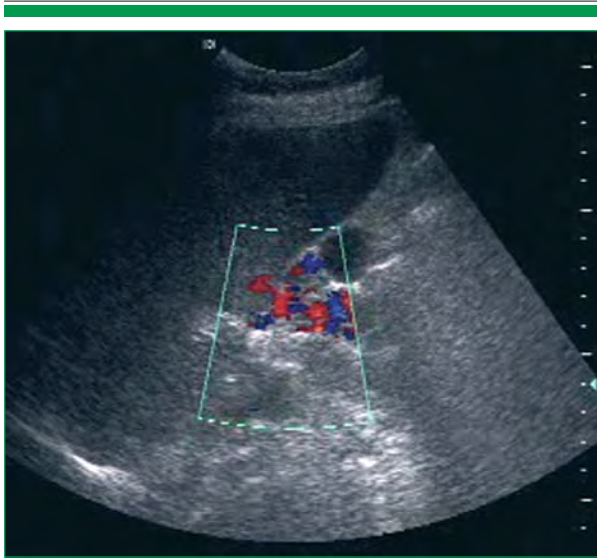
In anamnesi non vengono segnalate patologie di rilievo a eccezione del riscontro occasionale, diversi anni prima, di piastinosi. La paziente non assume farmaci e risultava fumatrice fino a tre settimane prima dell'accesso in Pronto Soccorso.

All'esame obiettivo presenta dolorabilità in epigastrio e ipocondrio destro, marcata splenomegalia (polo inferiore 5 cm dall'arcata costale) ed epatomegalia (margine inferiore epatico 3 cm dall'arcata); risulta inoltre apiretica, con normali valori pressori e di saturazione di ossigeno.

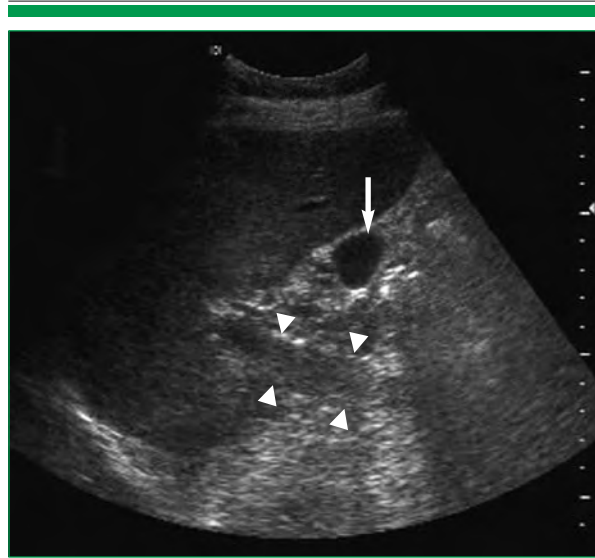
Gli esami ematici mostrano leucocitosi neutrofila, rialzo degli indici infiammatori, delle transaminasi e degli indici di colestasi.

L'ECG è nella norma e la radiografia del torace e dell'addome non mostra alterazioni. L'ecografia con Doppler dell'addome evidenzia invece trombosi della vena porta, della splenica con formazione di cavernoma, marcata splenomegalia (diametro bipolare 19 cm) senza lesioni focali a carico di milza e fegato e viene anche segnalata litiasi colecistica.





**Fig. 5** - L'applicazione del color Doppler rileva l'assenza di segnale colore sulla vena porta per assenza di flusso, mentre rileva al davanti di questa un reticolo vascolare tortuoso riferibile alla presenza di circoli collaterali (cavernoma).



**Fig. 6** - Vena porta all'ilo epatico (teste di freccia) caratterizzata da disomogeneità ecostrutturale per la presenza di materiale ecogeno all'interno del lume, si noti la differenza di ecogenicità rispetto alla cistifellea (freccia)

L'esecuzione di TC spirale multistrato dell'addome conferma i riscontri ecografici a eccezione dei calcoli della colecisti le cui immagini vengono interpretate e riferite a circoli collaterali pericolecistici. È segnalato un ingrandimento aspecifico della testa del pancreas e trombosi della vena mesenterica superiore.

Successivamente la paziente viene ricoverata nel reparto di degenza della Medicina d'Urgenza, dove si inizia terapia antibiotica (tazobactam-piperacillina), reidratante e anticoagulante con eparina a basso peso molecolare (enoxiparina 100 U/kg ogni 12 ore) associata al warfarin sino al raggiungimento del range terapeutico dell'INR (previa esecuzione dei test per trombofilia). La risoluzione della sintomatologia addominale avviene dopo 48 ore.

Durante il ricovero la paziente viene sottoposta a esame gastroscopico che mostra la presenza di varici iniziali del fondo gastrico. A seguito di questo riscontro si ritiene opportuno instaurare profilassi con  $\beta$ -bloccante.

Vengono eseguiti inoltre mieloaspirato (riscontro di lieve eosinofilia) e biopsia ossea (iperplasia megacariocitaria con aspetti di dismegacariocitopoiesi); non vengono riscontrate alterazioni cromosomiche, la ricerca del riarrangiamento BCR/ABL risulta negativa e l'immunofenotipo risulta non compatibile con PNH.

Vengono escluse le varie cause di epatopatia cronica (virus, alcol, autoimmunità, deficit di  $\alpha$ -1-antitripsina, morbo di Wilson).

I test per la valutazione dello stato trombotico portano al riscontro di iperomocisteinemia e di una condizione di omozigosi per la mutazione C677T di MTHFR, per cui vengono aggiunti alla terapia anticoagulante acido folico e vitamina B12.

Dopo 10 giorni la paziente viene dimessa, asintomatica, con warfarin in range terapeutico.

Ai controlli successivi risulta sempre in buone condizioni, assolutamente asintomatica; solamente gli esami ematici mostrano un modesto rialzo delle transaminasi. L'ecografia addominale eseguita dopo 40 giorni dalla dimissione non segnala modificazioni rispetto alle precedenti.

Dopo circa tre mesi dalla dimissione la paziente si reca nuovamente in Pronto Soccorso lamentando dolore ai quadranti addominali superiori e vomito. L'obiettività addominale resta invariata rispetto al precedente ricovero e gli esami ematici mostrano un nuovo rialzo degli indici di colestasi e leucocitosi. La sintomatologia regredisce rapidamente con la terapia antibiotica e reidratante.

La colangio-RMN mostra stenosi a carico del coledoco da compressione estrinseca per ingrandimento della testa del pancreas. La TC dell'addome segnala un quadro invariato rispetto alla precedente. Per il fugace riscontro di piastrinosi si aggiunge alla terapia anticoagulante e vitaminica terapia antiaggregante.

Dopo una settimana la paziente viene dimessa in buone condizioni. Attualmente la paziente sta bene, gli esami ematici sono nei limiti della norma (normalizzazione dei valori di omocisteina) e prosegue la terapia anticoagulante e vitaminica (Figure 5, 6, 7).

### **Cos'è e cosa sappiamo della trombosi venosa portale?**

La Trombosi Venosa Portale (PVT) è una condizione clinica di non frequente riscontro la cui diagnosi, spesso difficile, è importante venga fatta soprattutto a causa



**Fig. 7** - Immagine TC acquisita in fase portale avanzata: trombo ostruente il lume della vena porta (freccia bianca), esteso circolo collaterale venoso (cavernoma) adiacente al trombo portale (freccia nera), splenomegalia congestizia da ipertensione portale (SP).

delle complicanze a lungo termine che questa malattia comporta.

La difficoltà nel formulare la diagnosi deriva dalla natura non specifica dei sintomi e dei segni che ne conseguono. Dal punto di vista anatomico la PVT può essere classificata in quattro categorie:

1. trombosi confinata alla vena porta, oltre la confluenza della vena splenica e della vena mesenterica superiore;
2. estensione del trombo alla vena mesenterica superiore, ma con i vasi mesenterici pervi;
3. trombosi diffusa al sistema venoso splanchnico, ma con la presenza di grossi vasi collaterali;
4. trombosi estesa del sistema venoso splanchnico, ma con vasi collaterali sottili<sup>1</sup>.

Da un punto di vista fisiopatologico l'ostruzione venosa portale può derivare dall'associazione di condizioni predisponenti ereditarie (mutazione di uno o più geni), da stimoli trombogenici acquisiti<sup>2</sup> e da fattori locali.

Le conseguenze della trombosi venosa portale sono da mettere in relazione con l'estensione del trombo. Finché il fenomeno non coinvolge la vena mesenterica superiore o gli archi venosi difficilmente si manifesta da un punto di vista clinico; se la trombosi si estende invece agli archi mesenterici si verifica una vasocostrizione arteriolare compensatoria che, nel giro di qualche giorno, porta all'infarto intestinale<sup>3</sup>. Nel 20-50% dei casi l'infarto intestinale indotto con tale meccanismo è responsabile di morte per peritonite e insufficienza multiorgano (MOF), persino dopo

resezione chirurgica<sup>4,5</sup>. Ampie resezioni intestinali secondarie a PVT sono, inoltre, la causa principale della sindrome da intestino corto, che può essere anche conseguenza tardiva dell'ischemia venosa mesenterica<sup>6</sup>.

Nelle condizioni di normalità la vena porta rappresenta la via di ingresso dei 2/3 del flusso ematico totale che risulta, tuttavia, solo lievemente ridotto nei casi di trombosi venosa portale. In corso di PVT, i meccanismi di compenso che permettono il mantenimento di un soddisfacente flusso epatico totale sono principalmente due: il primo consiste nella vasodilatazione arteriolare compensatoria (come si verifica nel clampaggio del vaso portale)<sup>7</sup>, mentre il secondo riguarda la formazione di numerosi circoli collaterali che bypassano l'ostruzione portale<sup>8</sup> e che inglobano i dotti biliari, il pancreas, l'antro gastrico e il duodeno. Lo sviluppo di questo reticolo vascolare, detto cavernoma, avviene nel giro di alcuni giorni e rappresenta un elemento caratteristico di trombosi venosa portale non recente, spesso erroneamente interpretato ecograficamente come pancreatite, colecistite, tumore pancreatico o dei dotti biliari. La vasodilatazione arteriolare e la formazione di circoli venosi collaterali consentono di mantenere un buon flusso epatico totale (in genere si osserva solo una lieve riduzione, specie nei pazienti ben compensati<sup>9</sup>), ma determinano un aumento della pressione portale che predispone alla formazione di varici. Il riscontro occasionale di ipertensione portale o il sanguinamento gastrointestinale da varici esofagee (circolo collaterale portosistemico) o del fondo gastrico o dell'antro (per sanguinamenti dal cavernoma portale) rappresentano spesso i primi segni che conducono a diagnosi di trombosi portale.

## Quali sono le cause?

Secondo recenti ipotesi le trombosi venose si concretizzano solo con la combinazione di diversi fattori che comprendono disordini protrombotici (ereditari o acquisiti), altri fattori trombofilici e fattori locali.

I disordini protrombotici sono caratterizzati da maggiore attivazione della cascata coagulativa mentre i fattori trombofilici si riferiscono a una più generale tendenza alla trombosi.

1. I *disordini protrombotici ereditari* possono essere classificati in due sottogruppi:

- il primo gruppo comprende disordini rari (sotto il 4/1000 nella popolazione caucasica) ma con alto rischio relativo di trombosi anche allo stato eterozigote (RR intorno a 10): *deficit di proteina C*, *deficit di proteina S* e *deficit di antitrombina*;
- il secondo gruppo riguarda alterazioni identificate solo di recente ma molto comuni nella popolazione generale (prevalenza del 2% circa) anche se associati e a minore rischio relativo (da 2 a 8): *mutazione del gene G1691A per il fattore V di Leiden*, del

gene G20210A per il fattore II e del gene C677T per la metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) che comporta un aumento dell'omocisteina plasmatica.

2. I *disordini protrombotici acquisiti* e i *fattori trombofilici* possono anch'essi essere suddivisi in due categorie:
  - la prima comprende quelli poco comuni ma associati ad alto rischio di trombosi venosa: *disordini mieloproliferativi primari, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, emoglobinuria parossistica notturna*;
  - la seconda riguarda condizioni più comuni: *assunzione di contraccettivi orali, gravidanza e post-partum, stati infiammatori, neoplasie, iperomocisteinemia*.
3. I *fattori locali* spiegano perché nel corso di uno stato generalizzato, ma latente, di trombofilia, la trombosi si realizzi improvvisamente nel sistema portale. Questi riguardano:
  - lesioni infiammatorie locali (*diverticolite, appendicite acuta, pancreatite, ulcera duodenale, colecistite, malattia infiammatoria intestinale, linfadenite tubercolare*);
  - lesioni del sistema portale (*shunt porto-cavale, splenectomia, colectomia, gastrectomia, trapianto epatico o trauma chiuso dell'addome*);
  - neoplasia di organi addominali;
  - cirrosi (*compensata o in stadio terminale*).

In particolare, la trombosi portale è relativamente frequente nei neonati in seguito a onfaliti o a incannulamento della vena ombelicale complicata da flebite settica. È possibile che la trombosi della vena porta in età neonatale non sia riconosciuta fino all'età adulta, quando viene posta diagnosi in maniera occasionale o per la comparsa delle complicanze dell'ipertensione portale. La trombosi settica della vena portale è generalmente correlata ad appendicite acuta o diverticolite, mentre la *batteriemia da Bacteroides* è così strettamente associata alla trombosi portale che riscontrare una *batteriemia da Bacteroides* di origine sconosciuta deve spingere a ricercare la trombosi della vena porta o della mesenterica. La trombosi portale associata a pancreatite cronica è dovuta a compressione da parte di una pseudocisti o a pancreatite acuta in più del 90% dei casi. Abbastanza caratteristica è l'associazione di trombosi portale ed epatite da *Citomegalovirus*.

Per quanto riguarda gli interventi chirurgici correlati a trombosi portale (in seguito a insulto intenzionale o meno al sistema venoso portale) non sono in grado di determinare la trombosi, a meno che non sia associato uno stato protrombotico o l'ipertensione portale.

Le neoplasie possono portare alla trombosi portale attraverso modificazioni dello stato protrombotico correlato direttamente alla neoplasia o ai farmaci antineoplastici o in conseguenza di compressione o insulti chirurgici. Inoltre, la neoplasia può determinare l'ostruzione della vena porta grazie all'invasione o alla costrizione del vaso.

La patogenesi della PVT in corso di cirrosi resta in parte

poco chiara, anche se la riduzione del flusso ematico a livello portale, la presenza di linfangite periportale e la fibrosi possono promuovere la formazione del trombo. Inoltre, i livelli degli inibitori naturali della coagulazione sono spesso deficitari a causa di una ridotta sintesi epatica<sup>10</sup>.

È stata segnalata una debole associazione della trombosi portale con la gravidanza e l'uso di estroprogestinici. La gravidanza normale è associata a un aumento di alcuni procoagulanti naturali e a una ridotta attività fibrinolitica in modo che il bilancio totale sia spostato verso un'apparente ipercoagulabilità. Da anni è noto il potere trombogenico dei contraccettivi orali, infatti donne con condizioni trombofiliche sono più predisposte all'ipercoagulabilità in caso di terapia ormonale<sup>10</sup>.

### Quando il medico d'urgenza deve sospettare la PVT?

Anche se l'ematemesi per rottura di varici esofagee è la manifestazione più frequente di PVT cronica<sup>11</sup>, la diagnosi di trombosi portale acuta dovrebbe essere sospettata in tutti i casi di dolore addominale, nausea, vomito, anoressia, diarrea, calo ponderale e distensione addominale<sup>11</sup>, soprattutto se concomitano sepsi a verosimile origine addominale o sanguinamento gastrointestinale o splenomegalia e inoltre in presenza di una storia di malattia infiammatoria cronica intestinale, cirrosi, epatocarcinoma, malattia mieloproliferativa e disordini protrombotici ereditari o acquisiti; deve essere anche considerata una delle opzioni diagnostiche possibili in caso di riscontro occasionale di segni di ipertensione portale. La valutazione addominale evidenzia nel 75-100% dei casi splenomegalia mentre il riscontro di un modesto versamento ascitico è relativamente raro, nel breve periodo immediatamente successivo all'episodio acuto e comunque prima della formazione dei circoli collaterali<sup>12</sup>.

Gli esami ematochimici non sono dirimenti e quelli relativi alla funzionalità epatica possono evidenziare un occasionale e lieve aumento dei valori di transaminasi e bilirubina ma più spesso sono nella norma<sup>12,13</sup>.

### Quali sono gli esami strumentali utili per la diagnosi di PVT?

In passato gli esami necessari per confermare il sospetto di PVT comprendevano la venografia portale e l'arteriografia della mesenterica superiore. Attualmente l'esame ecografico associato allo studio Doppler, la tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RMN), esami meno invasivi e ugualmente accurati, consentono una corretta diagnosi<sup>14,15</sup>. L'ecocolor Doppler risulta avere una specificità del 99% e una sensibilità del 93% nel riconoscimento della PVT. Recentemente è stato dimostrato che l'ecografia endoscopica ha una sensibilità dell'81% e una specificità del 93% nella diagnosi di PVT<sup>16</sup>. La TC con mezzo

di contrasto risulta altamente specifica (99%) ma lievemente meno sensibile (90%); può risultare più accurata in alcune condizioni particolari come in presenza di marcata obesità, spiccato meteorismo o di distensione intestinale (come nell'immediato post-operatorio in caso di interventi addominali). Un limite dello studio TC riguarda l'impossibilità di fornire immagini lungo l'asse portale e di immagini relative ai vasi portali intraepatici. Lo studio Doppler, invece, rappresenta una tecnica economica e non invasiva che permette di riconoscere la presenza e la direzione del flusso ematico portale, consentendo inoltre di visualizzare chiaramente variazioni dell'emodinamica portale meglio di ecografia e tomografia.

La risonanza magnetica può essere un esame complementare allo studio Doppler e l'angiografia RMN ha un suo ruolo nel fornire una valutazione del flusso e della pervietà del sistema portale oltre che nella formulazione di diagnosi di cavernoma portale.

L'angiografia viene attualmente riservata alle indagini pre-operatorie nei pazienti candidati a trapianto epatico o ai rari casi in cui le indagini non invasive risultino non diagnostiche<sup>11,17,18</sup>.

Dopo aver posto diagnosi di trombosi portale risulta fondamentale stabilire se si tratta di trombosi recente o cronica.

### Perché è fondamentale differenziare una PVT acuta da una cronica?

In ambito di Pronto Soccorso è importante differenziare la PVT acuta da quella cronica anzitutto ai fini terapeutici, in quanto per la prima è necessario un intervento di tipo farmacologico o chirurgico da programmare in tempi rapidi, mentre per la seconda, a parte i casi che esordiscono con ematemesi, la terapia può essere iniziata in regime di ricovero ospedaliero o ambulatorialmente.

### Come si fa a porre diagnosi di PVT acuta?

La diagnosi di trombosi acuta si pone se vengono rispettati tre criteri: dolore addominale insorto di recente, nessuna evidenza di segni di ipertensione portale cronica (sanguinamento gastrointestinale, ascite, circoli collaterali porto-sistemici, ipersplenismo), riscontro all'ecodoppler e alla TC portale di segni caratteristici.

Infatti, durante studio ecografico, la presenza di un trombo ecogeno all'interno del lume portale in assenza di circoli venosi collaterali porto-portali o porto-sistemici permette di formulare diagnosi di trombosi portale recente. Trombi di recente insorgenza possono, tuttavia, presentare la stessa ecogenicità del sangue: in questi casi è lo studio Doppler che permette di documentare l'assenza del flusso mentre all'indagine TC l'evidenza di immagini ad alta densità all'interno del lume portale prima dell'iniezione di mezzo di contrasto indicano la presenza di un trombo databile a non più di 10 giorni<sup>15</sup>.

### Come si fa a porre diagnosi di PVT cronica?

L'ostruzione portale cronica viene identificata per la presenza di una dilatazione dei vasi prossimali all'occlusione, per la vena porta non ben identificabile e per la caratteristica presenza di numerosi circoli collaterali che determinano la cosiddetta trasformazione cavernosa della vena porta, eventualmente confermata dal caratteristico segnale allo studio Doppler<sup>11</sup> o dall'infarcimento di mezzo di contrasto intorno al lume portale (dato dal riempimento dei numerosi circoli collaterali) allo studio TC.

### Quali indagini dovrebbero essere fatte successivamente?

Il passo successivo alla diagnosi di trombosi portale deve essere lo studio dei fattori favorenti o precipitanti la trombosi venosa per identificare eventuali patologie passibili di trattamento specifico. Dopo l'esclusione di epatocarcinoma, le sindromi mieloproliferative sono la causa più frequente di trombosi portale; tuttavia, la ricerca di fattori trombofilici sistemici deve essere estesa in ogni direzione perché spesso più fattori sono concomitanti<sup>19</sup>. Bisogna però ricordare che quando la diagnosi di trombosi portale viene posta in stadio avanzato l'identificazione di possibili fattori locali diventa difficile se non addirittura impossibile. Questo può succedere, per esempio, nei casi in cui i sintomi iniziali della trombosi portale sono minimi o non specifici o insorti in epoca in cui non erano largamente disponibili tecniche di *imaging* adeguate.

Una volta posta diagnosi di trombosi portale cronica vanno studiate le possibili complicanze dell'ipertensione portale: fondamentale è l'esecuzione di una gastroscopia che permetta sia di identificare la presenza di lesioni potenzialmente causa di sanguinamento sia di mettere in atto misure profilattiche (per esempio legatura o sclerosi delle varici). L'encefalopatia portosistemica è una complicanza rara nei pazienti non cirrotici senza una storia di intervento di *shunt* ma possibile negli stadi avanzati della malattia.

### Quali sono gli obiettivi della terapia e come deve essere la sua gestione?

Gli obiettivi della terapia sono essenzialmente due:

1. invertire o prevenire il fenomeno della progressione della trombosi all'interno del sistema venoso portale;
2. trattare le complicanze di una PVT ormai stabilizzata, in particolare le varici gastrointestinali e le complicanze biliari<sup>20</sup>.

La rarità di questa malattia e la molteplicità delle cause che la determinano non ha finora permesso di condurre dei trial controllati per stabilire quale terapia sia realmente efficace; l'unico trial randomizzato riguarda il trattamento del sanguinamento acuto da varici in pazienti pediatrici con ipertensione portale da PVT<sup>21</sup>. Pertanto l'influenza dei vari trattamenti di tipo

medico o chirurgico sull'evoluzione della PVT non è conosciuta.

Ai fini pratici, come già detto in precedenza, è importante comunque che la terapia della trombosi venosa portale a insorgenza acuta sia considerata separatamente da quella di più vecchia data perché nel primo caso il Medico d'Urgenza dovrebbe porsi il problema del trattamento precoce la cui strategia dipende, come vedremo, dallo stato della malattia e dalle condizioni cliniche del paziente, mentre nel secondo caso, come già detto, la terapia può essere gestita in regime di degenza ordinaria o ambulatorialmente.

### Quale terapia in corso di PVT acuta e quale efficacia?

Nel caso di trombosi venosa portale acuta i dati relativi alla terapia specifica riguardano studi effettuati su piccoli gruppi di pazienti, peraltro disomogenei per quanto riguarda la causa e i fattori predisponenti.

Nei casi di PVT senza infarto intestinale e a paziente emodinamicamente stabile, la terapia più frequentemente adottata e consigliata è quella che prevede l'uso dell'eparina sia non frazionata sia frazionata, seguita da terapia anticoagulante con warfarin<sup>22-27</sup>. La ricanalizzazione del circolo portale in questi casi viene descritta nel 50-80% dei pazienti a fronte di una totale assenza di ricanalizzazione nei pazienti non trattati. La ricanalizzazione del vaso previene, nel breve periodo, danni intestinali su base ischemica e, nel lungo periodo, la formazione di ipertensione portale.

La durata consigliata del trattamento è di almeno 6 mesi, eventualmente prolungata in presenza di una trombofilia sottostante<sup>28</sup>. Esistono dati che consiglierebbero di continuare la terapia anticoagulante anche nei pazienti in cui non si è ottenuta la ricanalizzazione, in modo da prevenire una recidiva della trombosi del distretto portale, mentre non vi è accordo se proseguire questa terapia nei pazienti in cui si è avuta la ricanalizzazione completa e in cui non esistono fattori di rischio.

Altre opzioni terapeutiche descritte, sempre per pazienti emodinamicamente stabili e senza complicità da infarto intestinale, riguardano il trattamento trombolitico somministrato per via sistemica<sup>29</sup> o locale (attraverso venografia selettiva, approccio transgiugulare o transepatico percutaneo<sup>30,31</sup>, o successivo a posizionamento di *stent* porto-sistemico<sup>32,33</sup>). Fondamentale per la riuscita della terapia fibrinolitica risulta il tempo di insorgenza della trombosi: viene, infatti, segnalata la ricanalizzazione completa in pazienti in cui l'esordio della trombosi non superava i 14 giorni, mentre in pazienti con una storia di trombosi databile fra i 15 e i 30 giorni è stato possibile ottenere una ricanalizzazione parziale; infine, in pazienti con una storia di trombosi databile oltre i 30-40 giorni, non si è ottenuto alcun risultato clinico né strumentale con la terapia fibrinolitica<sup>33</sup>. L'approccio arterioso permette la trombolisi

all'interno delle branche venose intramurali e delle vene marginali dell'intestino ed è particolarmente indicata per la trombosi delle vene collaterali. L'approccio venoso ha un effetto trombolitico più intenso e diretto; ancora più efficace sembra essere la somministrazione intraportale del farmaco, che può essere utilizzato in associazione all'utilizzo di *stent*. Vengono utilizzati urokinasi e r-TPA generalmente agli stessi dosaggi usati per la trombolisi dell'infarto miocardico acuto. Le controindicazioni sono le stesse dell'IMA con l'aggiunta della biopsia epatica e la recente paracentesi. I dati attuali, seppure incoraggianti, sono tuttavia insufficienti per valutare il rapporto rischio/beneficio di queste procedure.

Allo stato attuale non è chiaro quando sottoporre un paziente alla terapia anticoagulante o a trombolisi, né esistono dei trial randomizzati che indichino se una terapia è più efficace dell'altra, anche se studi retrospettivi di pazienti con PVT acuta hanno mostrato una percentuale di ricanalizzazione superiore con trombolisi rispetto alla terapia conservativa<sup>29</sup> e la trombolisi è risultata essere efficace anche quando la terapia con eparina non aveva prodotto dei risultati<sup>34</sup>.

Oltre alla terapia medica sono state utilizzate anche tecniche chirurgiche invasive come la trombectomia chirurgica<sup>35</sup>.

In caso di pazienti instabili emodinamicamente e/o in presenza di infarto intestinale la soluzione chirurgica con resezione del tratto intestinale infartuato rappresenta il trattamento di scelta. Tale opzione è gravata da un alto tasso di mortalità anche se la resezione chirurgica in associazione con la terapia anticoagulante migliora nettamente la prognosi.

Alcuni lavori pongono indicazione all'uso del trapianto di fegato in casi selezionati<sup>10</sup>.

### E nel caso di PVT cronica?

In questo caso il Medico d'Urgenza può astenersi dall'assumere decisioni immediate, perché la terapia specifica può essere iniziata dopo il ricovero del paziente nel reparto di competenza o in regime ambulatoriale.

Infatti, in presenza di cavernoma, che significa trombosi portale cronica, e di associati fattori protrombotici il trattamento anticoagulante orale a lungo termine è stato riconosciuto come il trattamento di scelta; esso non incrementa il rischio di sanguinamento gastrointestinale<sup>26,36</sup> ed è somministrabile anche a pazienti affetti da cirrosi in stadio Child A<sup>28</sup>.

Quando si è in presenza di varici esofagee il trattamento profilattico del sanguinamento (endoscopico e mediante  $\beta$ -bloccante) è da associare alla terapia anticoagulante orale<sup>28</sup>.

Il ruolo dello *shunt* porto-sistemico transgiugulare (TIPS) nei casi di PVT cronica sembra marginale a causa delle complicanze relative alla procedura, alla difficoltà tecnica dovuta alla trombosi e all'occlusione ricorrente dello *shunt*<sup>37</sup>.

## Commento

I due casi clinici presentati crediamo possano essere utili per riflettere su questa malattia che il medico di Medicina d'Urgenza può incontrare durante l'esercizio della sua professione in Pronto Soccorso.

Il primo caso aveva una presentazione non tipica (dolore lombare) e il Medico d'Urgenza non aveva formulato un sospetto clinico in tal senso. L'ecografia non è stata dirimente rispetto alla TC che invece lo è stata, mostrando un quadro di PVT acuta con interessamento diffuso del distretto porto-mesenterico e quindi ad alto rischio di infarto intestinale. La terapia trombolitica è stata inefficace nonostante la somministrazione precoce, e l'evoluzione successiva del quadro clinico ha portato la paziente sul tavolo operatorio per l'intervento di resezione intestinale.

Nel secondo caso l'esordio è stato più lento, tipico nella sua genericità e la diagnosi di PVT cronica non sospettata clinicamente è stata posta con l'ecografia addominale con l'ausilio del colordoppler, che ha evidenziato l'assenza di flusso portale e la presenza del cavernoma, reperti confermati in seguito dalla TC spirale con mezzo di contrasto. In questo caso la terapia è stata iniziata successivamente, durante la degenza e proseguita a domicilio.

Per quanto riguarda le cause, nel primo caso erano presenti sia fattori locali (diversi episodi di coliche biliari) sia fattori di carattere genetico (presenza di mutazioni del gene C677T di MTHFR, e del G20210A V Leiden, tutte presenti in forma eterozigote), nel secondo caso era presente una causa sistemica (iperomocisteinemia), espressione fenotipica di omozigosi per la mutazione C677T di MTHFR.

## Bibliografia

- Jameison NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1772-74.
- Shaker AL. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994; 344: 1730-42.
- Grendell JH, Ocker RK. Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 1982; 82: 358-372.
- Clavien PA, Durig M, Harder F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br J Surg* 1988; 75: 252-255.
- Harward TRS, Green D, Bergan JJ, Rizzo RJ, Yao JST. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989; 9: 328-333.
- Eugene C, Valla D, Wesenfelder L, Fingerhut A, Bergue A, Merrer J et al. Small intestinal striature complicating superior mesenteric vein thrombosis. A study of 3 cases. *Gut* 1995; 37: 292-295.
- Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interaction between cardiac output and portal venous and hepatic flows. *Hepatology* 1992; 16: 715-718.
- Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, Nakayama T, Hymaia Y, Iwama S et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. Observation in ten patients. *Gastroenterology* 1984; 87: 1150-53.
- Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology* 1983; 3: 550-553.
- Sobhonslidsuk A, Reddy KR. Portal vein thrombosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (3): 535-541.
- Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992; 92: 173-182.
- Brown KM, Kaplan MM, Donowitz M. Extrahepatic portal vein thrombosis: frequent recognition of associated disease. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 153-159.
- Macpherson AIS. Portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction. A review of 40 cases. *J R Coll Surg Edinb* 1984; 29: 4-10.
- Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Kimura H. Color doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 221-233.
- Mathieu D, Vasile N, Grenier P. Portal thrombosis. Dynamic CT features and course. *Radiology* 1985; 154: 737-741.
- Lai L, Brugge WR. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 40-44.
- Haddad MC, Clark DC, Sharif HS. MR, CT, and ultrasonography of splanchnic venous thrombosis. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 34-40.
- 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.
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A et al. Etiology of splanchnic vein thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 69: 1873-81.
- Webster GJM, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal ven thrombosis-new insight into etiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1-9.
- Zagar SA, Iavid G, Khan BA et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; 36: 666-672.
- Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996; 172: 449-453.
- Lagasse JP, Bahallah ML, Salem N, Debillon G, La barriere D, Serve MP et al. Thrombose aigue du systeme porte. Traitement par alteplase ou heparine seule chez 10 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 919-923.
- Condat B, Valla D, Erlinger S. Acute portal vein thrombosis: characteristics and outcome. *Hepatology* 1998; 28: 455A.
- Sheen CL, Lamparelli H, Milne A, Green I, Ramage JK. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *Q J Med* 2000; 93: 531-534.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-497.
- Condat B, Pessione F, Denninger MH et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-470.
- Condat B, Valla D. Thrombose de la veine porte. *Presse Med* 2003; 32: 1460-65.
- Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepato-gastroenter* 2003; 50: 2098-100.
- Sze DY, O'Sullivan GJ, Johnson DL et al. Mesenteric and portal venous thrombosis treated by transjugular mechanical thrombolysis. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 732-734.
- Bilbao JJ, Vivas I, Elduayen B et al. Limitation of percutaneous techniques in the treatment of portal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 418-422.
- Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 603-608.
- Blum U, Haag K, Rossle M, Ochs A, Gabelmann A, Boos S et al. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 1995; 195: 153-157.



34. Schaefer C, Zundler J, Bode JC. Thrombolytic therapy in patients with portal vein thrombosis: case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1141-45.
35. Gertsch P, Matthews J, Lerut J, Luder P et al. Acute thrombosis of splanchnic veins. *Arch Surg* 1993; 128: 341-345.
36. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J of Hepatology* 2000; 32: 865-871.
37. Walzer EM, NcNees SW, Dela PO. portal venous thrombosis: Percutaneous therapy and outcome. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 119-127.

### ABSTRACT

Acute portal vein thrombosis (PVT) is an uncommon disease that can be seen in the Emergency Department. In the emergency department setting the diagnosis is difficult because of the variety of clinical presentation but in some clinical presentation patterns the diagnosis should be suspected.

Regard to the appropriate radiological abdominal images, color flow Doppler ultrasonography can diagnose the fresh thrombus

and spiral CT may be complementary in the diagnosis. The diagnosis differentiation between acute and chronic portal vein thrombosis is important for therapeutic management and prognosis. In stable patient the most common therapy is heparin and warfarin but in some cases thrombolysis can be the treatment of choice. In the patients with intestinal infarction the surgical therapy is strongly indicated. Two cases, one of acute and the other of chronic PVT, are presented and discussed.

**www.cgems.it**, il sito istituzionale

- Tutte le novità editoriali, le opere di prossima pubblicazione, le riviste in uscita e i prodotti multimediali. Potrete consultare il catalogo completo on line, con possibilità di acquistare via Internet tutti i prodotti, e partecipare alle nostre offerte e promozioni
- Le ultime news in campo medico, una sezione dedicata ai congressi e un'area di servizi gratuiti per consultare liberamente alcuni numeri delle nostre riviste
- La newsletter periodica (i nuovi Clienti devono registrarsi per riceverla direttamente al loro indirizzo e-mail).

**www.cgemsformazione.it**, il sito della formazione

- Tutti i corsi a distanza, con possibilità di registrarsi e seguire il percorso formativo on line
- I corsi in presenza, con iscrizione on line o prenotazione non vincolante per ricevere tutte le informazioni utili
- I corsi FAD GRATUITI, già disponibili per tutti gli utenti, previa registrazione
- Inoltre: le novità dal Ministero sull'ECM, i link utili, e un forum per discutere con i Colleghi.