

CZU: 616.149-005.6:616.36

**TROMBOZA PORTALĂ ÎN BOALA HEPATICĂ AVANSATĂ: SINTEZĂ DE LITERATURĂ****Cebanu Ecaterina, Țurcanu Adela, Tcaciuc Eugen**

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Cebanu Ecaterina; e-mail: [ecaterinacebanu26@gmail.com](mailto:ecaterinacebanu26@gmail.com)**Rezumat**

Scopul lucrării prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare ale trombozei de sistem venos port la pacienții cu boală hepatică avansată, impactul asupra evoluției bolii, perspective fiziopatologice. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 10 ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: “Portal vein thrombosis”, “Liver cirrhosis”, “Hypercoagulability”, “Anticoagulation”, “Direct oral anti-coagulants”, “Portal hypertension”, “protrombotic state”. Tromboza de venă portă reprezintă o complicație binecunoscută în cursul natural al bolii hepatice avansate, variind de la cazuri asimptomatice până la afecțiuni care pun viața în pericol, legate de hipertensiunea portală și decompensarea hepatică. Staza fluxului portal, tulburările complexe de hipercoagulare dobândite și factorii exogeni care conduc la disfuncția endotelială se prezintă ca factori cheie pentru dezvoltarea TVP. Cu toate acestea, apariția TVP rămâne imprezvizibilă și multe aspecte legate de istoria sa naturală, semnificația prognostică și tratamentul sunt încă evazive. Deși rezoluția spontană sau stabilitatea bolii apar în majoritatea cazurilor de TVP, factorii care predispun la progresia sau recidiva bolii după recanalizarea spontană nu sunt încă clarificați. În plus, impactul TVP asupra progresiei cirozei hepatice este încă dezbătut, deoarece TVP poate reprezenta în sine o consecință a progresiei fibrozei hepatice și a disfuncției hepatice. Boala hepatică avansată nu mai este considerată o afecțiune asociată cu un risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Tromboza de venă portă reprezintă o complicație comună și potențială a cirozei hepatice. În ciuda cunoștințelor avansate în patogeneza și diagnosticul TVP, multe aspecte privind istoria sa naturală și rezultatul prognostic rămân evazive.

**Cuvinte-cheie:** ciroză hepatică, hipertensiune portală, tromboză de vena porta**Summary****Portal thrombosis in advanced liver disease: literature review**

Portal vein thrombosis is a well-known complication in the natural course of advanced liver disease, ranging from asymptomatic cases to life-threatening conditions related to portal hypertension and hepatic decompensation. Portal flow stasis, complex acquired hypercoagulation disorders and exogenous factors leading to endothelial dysfunction appear as key factors for the development of PVT. However, the occurrence of PVT remains unpredictable and many aspects of its natural history, prognostic significance and treatment are still elusive. Although spontaneous resolution or disease stability occurs in most cases of PVT, the factors that predispose to disease progression or recurrence after spontaneous recanalization are still unclear. Furthermore, the impact of PVT on the progression of liver cirrhosis is still debated, as PVT itself may represent a consequence of the progression of liver fibrosis and liver dysfunction. Advanced liver disease is no longer considered a condition associated with a low risk of thrombotic events. Portal vein thrombosis is a common and potentially life-threatening complication of liver cirrhosis. Despite advanced knowledge in the pathogenesis and diagnosis of PVT, many aspects regarding its natural history and prognostic outcome remain elusive.

**Keywords:** liver cirrhosis, portal hypertension, portal vein thrombosis

**Rezюме****Портальный тромбоз при прогрессирующем заболевании печени: обзор литературы**

Тромбоз воротной вены является хорошо известным осложнением естественного течения прогрессирующего заболевания печени, начиная от бессимптомных случаев до угрожающих жизни состояний, связанных с портальной гипертензией и печеночной декомпенсацией. Ключевыми факторами развития ТВВ являются стаз портального кровотока, комплекс приобретенных нарушений гиперкоагуляции и экзогенные факторы, приводящие к эндотелиальной дисфункции. Однако возникновение ТВВ остается непредсказуемым, и многие аспекты его естественного течения, прогностического значения и лечения до сих пор неясны. Хотя в большинстве случаев ТВВ происходит спонтанное разрешение или стабилизация заболевания, факторы, предрасполагающие к прогрессированию или рецидиву заболевания после спонтанной реканализации, до сих пор неясны. Кроме того, влияние ТВВ на прогрессирование цирроза печени все еще обсуждается, поскольку сам ТВВ может быть следствием прогрессирования фиброза печени и дисфункции печени. Прогрессирующее заболевание печени больше не считается состоянием, связанным с низким риском тромботических событий. Тромбоз воротной вены является распространенным и потенциально опасным для жизни осложнением цирроза печени. Несмотря на передовые знания в области патогенеза и диагностики ТВ, многие аспекты естественного течения и прогностического исхода остаются неясными.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, тромбоз воротной вены

**Introducere**

Tromboza sistemului venos portal este una din cele mai dramatice complicații ce poate surveni în evoluția bolii hepatice avansate. Hemostaza în ciroza hepatică este într-un echilibru extrem de instabil între procesele protrombotice și cele antitrombotice, direct proporțional cu gradul insuficienței hepatice, reprezentând o provocare permanentă pentru medicul practician [1, 3, 33]. Conceptul potrivit caruia ciroticul este protejat fata de evenimente trombotice a fost infirmat în ultimii ani, prin publicarea unor dovezi care au marcat existența unui status procoagulant alături de cel anticoagulant la acești pacienți. Toate studiile plasează pacientul în mijlocul unei balanțe foarte sensibile ale cărei talere pot inclina către sângerare sau tromboză deopotrivă.

Tromboza de venă portă (TVP) se referă la formarea cheagurilor de sânge în trunchiul venei porte (VP) sau ramurile sale principale, care se pot extinde până la venele splenice și mezenterice superioare (SMV). Poate varia de la o obstrucție parțială și asimptomatică a vasului până la o blocare completă a fluxului sanguin venos portal, ducând la decompensare hepatică, sângerare variceală și infarct intestinal secundar hipertensiunii portale (HP) [1,3]. TVP reprezintă o complicație bine cunoscută în istoria naturală a cirozei hepatice, ca urmare a stazei fluxului portal, a tulburărilor protrombotice moștenite sau dobândite și/sau a leziunii endoteliale vasculare din cauza infecției abdominale, intervențiilor chirurgicale sau traumatisme [2,3].

**Scopul publicației** prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare ale trombozei de sistem venos port la pacienții cu boală hepatică avansată, impactul asupra evoluției bolii, perspective fiziopatologice.

**Material și metode.** Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) - program

Research4Life, fiind utilizați termenii de căutare în limba engleză: "Portal vein thrombosis", "Liver cirrhosis", "Hypercoagulability", "Anticoagulation", "Portal hypertension" și "protrombotic state". Conform criteriilor de căutare au fost selectate toate publicațiile în text integral, oferite de aceste platforme, fiind prioritizate articolele în limba engleză începând cu 2012, deși nu au fost stabilite limite lingvistice.

**Rezultate și discuții.** După procesarea informației din bazele de date PubMed și HINARI, conform criteriilor de căutare au fost selectate de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau subiectul abordat în articolul dat, deși au fost alese de programul de căutare, precum și articolele, care nu au fost accesibile pentru acces liber și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” au fost excluse din listă.

Hepatopatiile cronice reprezintă una dintre patologiile cu care ne întâlnim frecvent în practică și care se asociază cu rate crescute de morbiditate și mortalitate, în special în rândul populației active. Afecțiunile hepatice avansate precum ciroza hepatică reprezintă o provocare pentru medicul gastroenterolog și internist, fiind o patologie complexă, cu evoluție progresivă, nefavorabilă, spre insuficiență hepatică ireversibilă și deces, în fața căreia de multe ori asistăm neputincioși în lipsa transplantului hepatic [1,33]. Cirroza nu mai este considerată o afecțiune asociată cu risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Într-adevăr, mai multe studii clinice au demonstrat că pacienții cu ciroză prezintă un risc mai mare de dezvoltare a trombozei venoase splanhnice și extrasplanhnice [2]. Tromboza venei porte (TVP) este definită ca prezența unui tromb în vena portă, fie în trunchiul principal, fie în ramurile intrahepa-

tice, care se poate extinde până la vena splenică sau mezenterică superioară (SMV) [2,3,33]. Pe baza gradului de obstrucție, TVP poate fi caracterizată ca ocluzivă sau nonocluzivă [4,5,33]. Pe baza debutului, TVP poate fi clasificată ca recentă sau cronică. TVP recentă include un debut simptomatic și excluderea colateralelor portoportale în imagistică, în timp ce TVP cronică este definită ca TVP diagnosticată anterior sau ca TVP asociată cu semne de lungă durată de tromboză, cum ar fi cavernomul. Poate varia de la o obstrucție parțială și asimptomatică a vasului la o blocare completă a fluxului sanguin venos portal, ducând la decompensare hepatică, sângerare variceală și infarct intestinal secundar hipertensiunii portale (PH) [3,5, 33].

Apare în principal în stadiile avansate ale CH și în prezența carcinomului hepatocelular (HCC). Merită menționat că pacienții cirofici cu HCC pot experimenta două tipuri de TVP: TVP „non-malign”, secundar hemostatic tulburărilor suprapuse de HCC și TVP „malignă”, datorită invaziei directe a VP de către celulele neoplazice.

Deși TVP în CH a fost descrisă pentru prima dată acum aproape 150 de ani și a fost studiată pe scară largă în studii clinice și experimentale, multe aspecte legate de patogeneză, istoria naturală, prevenirea și tratamentul sunt încă subiecte de dezbatere [5].

**Tabelul 1**

*Tromboza portală – Nomenclatura actuală*

Descriptorul	Definiție
<b>Timpii de apariție</b> • Recentă • Cronică	- Prezența trombozei VP < 6 luni - Persistența trombozei VP > 6 luni
<b>Procentajul ocluziei VP</b> - Ocluzie completă - Ocluzie parțială - Ocluzie minimală - Transformare cavernoasă	- Nu se vizualizează lumenul VP - Obstrucție trombotică > 50% - Obstrucția trombotică < 50% - Persistența colateralelor portoportale brute, fără vizualizarea lumenului VP
<b>Evoluție</b> - Progresivă - Stabilă - Regresivă	- Trombul crește în d-ni și/sau progresează spre ocluzie completă - Nu se apreciază modificarea d-lor trombului sau gradul de ocluzie - Trombul și gradul ocluziei se reduce

### Date epidemiologice :

Heterogenitatea incidenței și prevalenței TVP este determinată multifactorial, dintre care cei mai importanți factori incriminați sunt severitatea cirozei, prezentarea clinică a TVP și tehnicile de diagnostic utilizate pentru identificarea TVP [7].

Prevalența TVP crește odată cu gradul de insuficiență hepatică și în cazul HCC, fiind de până

la 1% la pacienții cu boală compensată și crescând la 8%-25% la candidații pentru transplant hepatic și 40% în prezența HCC [7,8]. Etiologia cirozei poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea TVP. Datele emergente sugerează că steatohepatita non-alcoolică (NASH), sindromul metabolic, obezitatea pot să fie factori de risc independenți pentru evenimente trombotice semnificative, inclusiv TVP [8,9]. Diferite metode de diagnostic utilizate în diverse studii pot fi responsabile pentru heterogenitatea datelor de prevalență, care variază de la 0,6% la 16% în studiile angiografice sau chirurgicale la 10%-25% în ecografie (US) [8].

### Date patofiziologice și factori de risc

Ficatul este locul predominant pentru sinteza multiplilor factori ai coagulării, deși factorul VIII se sintetizează și extrahepatic. Toate proteinele pro și antifibrinolitice sunt sintetizate în ficat, atât de celulele hepatice, cât și de celulele endoteliale, cu afectarea subsecventă a fibrinolizei. În hepatopatii este redusă atât sinteza factorilor procoagulanți (fibrinogen, factori VI, VII, IX, X, XI, XII, V, VIII), cât și a inhibitorilor factorilor procoagulanți [PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1),  $\alpha$ 2-antiplasmina] și a sintezei factorilor anticoagulanți: antitrombina, proteina C, proteina S, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), plasminogen [10,11]. Cele trei proteine anticoagulante majore - proteina C, proteina S și antitrombina - au un nivel scăzut în ciroza hepatică, atât prin scăderea sintezei, cât și prin creșterea consumului. Dacă stimulul trombotic este puternic, trombina se va forma în pofida nivelului scăzut al proteinelor procoagulante [10]. Atât protrombina, cât și antitrombina sunt scăzute în hepatopatii, dar concentrația plasmatică a protrombinei este mai mare și activarea ei poate duce la consumul rapid al antitrombinei rămase. Balanța dintre hemoragie și tromboză devine precară pe măsură ce se pierde capacitatea de sinteză a proteinelor, cu tendința paradoxală de apariție a ambelor fenomene, hemoragie și tromboză, în insuficiența hepatică [11].

Caracteristicile specifice ale teritoriului splanhnic în ciroză pot fi responsabile de riscul crescut de tromboză în sistemul portal, peste circulația venoasă sistemică. Într-adevăr, sistemul venos portal este unic. Este responsabil pentru drenarea sângelui din tractul gastrointestinal către ficat și, prin urmare, nu se scurge în inimă, ci într-un sistem capilar (sinusoidale hepatice) care devine foarte rezistent cu apariția cirozei. Nu conține valve și nu are nici un flux pulsatil care este influențat de ciclul cardiac. În condiții obișnuite, sistemul venos portal reprezintă un mediu vascular distinctiv datorită presiunii scăzute, fluxului lent și hemodinamicii de volum mare. Complanța VP

este foarte mare (vasul poate fi ușor dilatat pentru a compensa variațiile fluxului venei porte), făcând tromboza un eveniment rar în populația generală [12]. Totuși, la pacienții cu ciroză, chiar și în absența trombofiliei, cel mai frecvent loc de dezvoltare a trombozei este teritoriul splanhnic [6], în timp ce în populația generală tromboza apare de obicei la membrele inferioare și, într-o măsură mai mică, în circulația pulmonară, sugerând că modificările care apar în teritoriul splanhnic în timpul cirozei pot juca un rol cheie în dezvoltarea TVP [12,13]. În prezent, nu este clar dacă TVP este cauza sau consecința agravării bolii hepatice și, prin urmare, măsura în care TVP influențează evoluția la pacienții cu ciroză este încă o chestiune în dezbatere. Înțelegerea rolului pe care diferiți factori îl joacă în patofiziologia TVP pare crucială pentru a dezvoltării noi ținte terapeutice presupuse care pot ajuta la prevenirea dezvoltării trombilor în circulația VP sau care pot realiza recanalizarea odată ce trombul este format, cu tratament personalizat. Patogenia unui tromb este în general multifactorială și se crede că apariția lui este determinată în principal de interrelația dintre cei trei factori fiziologici ai triadei lui Virchow: hipercoagulabilitatea sângelui, staza fluxului sanguin și afectarea peretelui vasului – disfuncția endotelială. Cu toate acestea, contribuția exactă a fiecăruia dintre acești factori la dezvoltarea TVP nu a fost pe deplin elucidată [14,15].

Disfuncția hepatică duce la scăderea sintezei mai multor proteine hemostatice, procoagulante (protrombină, factor V și X) și factori anticoagulanți (proteina C, proteina S și antitrombină), rezultând o reducere a nivelurilor plasmatiche ale majorității acestor căi de coagulare, generând o reechilibrare a sistemului hemostatic la pacienții cu ciroză. De menționat este că acest reechilibru între factorii pro și anticoagulanți este fragil și reprezintă o adevărată provocare pentru practicieni. Acești pacienți prezintă un risc ridicat de sângerare din cauza hipertensiunii portale (de exemplu, sângerare intestinală, puncție etc.) dar prezintă și un risc trombotic crescut. TVP este cea mai frecventă complicație trombotică la acești pacienți [15,16]. Prin urmare, posibilitatea de a evalua și de a stratifica fiecare pacient în funcție de riscul său fie de a sângera, fie de a dezvolta trombi, va afecta cu siguranță practicile clinice și va îmbunătăți prognosticul pacientului [12]. Pacienții cu ciroză dobândesc frecvent modificări substanțiale ale sistemului lor hemostatic.

Parametrii standard utilizați pentru a analiza starea de coagulare în populația generală (timp de protrombină, INR și timpul parțial de tromboplastină) nu sunt capabili să surprindă statutul de coagulare a pacienților cirofici. Din punct de vedere istoric, se credea că aceste modificări induc o tendință de sân-

gerare legată de hemostază. De asemenea, s-a stabilit că pacienții cu ciroză nu sunt protejați de apariția trombozei și pot necesita tratament anticoagulant pentru prevenirea sau tratamentul episoadelor trombotice. Apariția atât a sângerării, cât și a trombozei poate pune întrebări clinice dificile [1,12,16].

Mai multe studii clinice au descris modificări ale factorilor de coagulare atunci când au comparat pacienții cirofici care au dezvoltat TVP față de cei care nu au prezentat (proteina C, proteina S, antitrombina, F1+2 solubil și factorul VIIa); cu toate acestea, niciunul dintre ei nu este capabil să prezică dezvoltarea TVP [3,17].

Toate studiile descrise în literatura au evaluat factorii de coagulare din sângele sistemic, dar valoarea sa reprezentativă pentru a extrapola ceea ce se întâmplă în vena portă este incertă. Deși hipercoagulabilitatea este asociată cu progresia bolii hepatice și a hipertensiunii portale, datele disponibile nu susțin un rol major pentru hipercoagulabilitatea sângelui în patogeneza TVP [12].

Dovezile recente au schimbat înțelegerea tradițională conform căreia pacienții cu ciroză au dobândit tulburări de sângerare din cauza nivelurilor reduse de factori procoagulanți. În bolile hepatice cronice, reechilibrarea fragilă a sistemului hemostatic implică factori de coagulare, trombocite și fibrinoliza. În ceea ce privește sistemul de coagulare, are loc o modificare paralelă atât a factorilor prohemostatici, cât și a celor antihemostatici. Au fost evidențiate reduceri ale antitrombinei și proteinei C [11,12] și creșteri ale factorului VIII [12] și au fost demonstrate niveluri scăzute de fibrinogen și niveluri scăzute ale factorului II, V, VII, IX, X și XI [4]. În ceea ce privește trombocitele, trombocitopenia datorată sechestrului, un timp de înjumătățire scurt și producție redusă pot schimba echilibrul spre sângerare. În schimb, nivelurile ridicate ale factorului von Willebrand (vWF) și reducerile factorului său de clivaj, ADAMTS 13, promovează tromboza [4,18].

Factorii hemodinamici joacă un rol important în dezvoltarea TVP. O scădere a vitezei fluxului sanguin din vena portă cu mai puțin de 15 cm/secundă este strâns legată de dezvoltarea TVP în ciroza hepatică. Având în vedere acest lucru, toate condițiile care reduc viteza fluxului portal pot promova dezvoltarea TVP, cum ar fi beta-blocantele neselective (NSBB) sau prezența șunturilor portosistemice.

Important este că „efectul de furt” produs de circulația porto-colaterală, combinat cu creșterea diametrului venei porte, duce la o reducere a fluxului sanguin portal și a vitezei fluxului portal. În ultimii câțiva ani, au fost ridicate unele preocupări cu privire la utilizarea beta-blocanților neselectivi (NSBB) în tratamentul hipertensiunii portale, datorită efectului

lor asupra reducerii fluxului sanguin portal. Utilizarea NSBB în ciroză este de obicei indicată acelor pacienți cu hipertensiune portală și varice esofagiene pentru profilaxie primară de sângerare, fie resângerarea. Mecanismul de acțiune al NSBB implică blocarea atât a receptorilor adrenergici  $\beta_1$  cât și  $\beta_2$ , cu o scădere consecutivă a frecvenței cardiace și a debitului cardiac, promovarea vasoconstricției splanhnice, reducând în totalitate fluxul sanguin portal și, în consecință, hipertensiunea portală. Acest efect al NSBB asupra reducerii fluxului sanguin portal a determinat mai mulți cercetători să încerce să stabilească dacă pacienții cu ciroză sub NSBB pot avea un risc mai mare de a dezvolta TVP. Deși o revizuire sistemică și o meta-analiză publicate în 2019, inclusiv nouă studii, au sugerat o rată crescută de dezvoltare a TVP la pacienții pe NSBB, heterogenitatea studiilor a fost determinată de faptul că majoritatea studiilor au fost retrospective cu o perioadă scurtă de follow-up, iar faptul că niciunul dintre ei nu a evaluat rolul potențial al factorilor de risc induce o stare de confuzie, reducând credibilitatea rezultatelor acestei observații. Singurul studiu prospectiv care a realizat un model care variază în timp, care a luat în considerare administrarea NSBB (cu o retragere sau o nouă prescripție în timpul urmăririi) și a luat în considerație hemoragia variceală și prezența varicelor esofagiene mari ca potențiali factori de confuzie, nu a confirmat asocierea de NSBB cu un risc crescut de TVP. Într-adevăr, acest studiu a arătat că severitatea hipertensiunii portale ( $p < 0,015$ ) și o viteză a fluxului sanguin portal de  $< 15$  cm/s ( $p < 0,008$ ) au fost principalii factori de risc care prezic dezvoltarea TVP [19,20,21].

În ciroza hepatică, producția de fibrinogen este relativ neschimbată, dar nivelurile funcționale de fibrinogen sunt reduse. Acest defect funcțional se numește disfibrinogenemie dobândită și este cauzat de îndepărtarea inadecvată a resturilor de acid sialic în exces din fibrinogen, ceea ce duce la afectarea polimerizării fibrinei [18].

Rolul activ al endoteliului în controlul hemostazei este bine cunoscut, deși implicarea sa deosebită în generarea TVP a fost puțin studiată (parțial din cauza inaccesibilității teritoriului splanhnic), iar majoritatea cunoștințelor noastre provin din studii în domeniul sistemului venos sistemic. Funcțiile atribuite endoteliului, în ceea ce privește coagularea, pot fi separate în două categorii principale interdependente. Prima categorie este locația sa. Celulele endoteliale căptușesc pereții interiori ai vaselor și sunt în contact direct cu sângele. Ele se comportă ca o barieră, împiedicând factorii de coagulare a sângelui să fie expuși la componentele matricei extracelulare protrombotice subendoteliale. Odată ce peretele endotelial este deteriorat, răspunsul de

vindecare a leziunilor duce la formarea cheagurilor pentru a opri/preveni pierderea de sânge, care se rezolvă în timp. Totuși, aceasta poate deveni un proces cronic și poate duce la tromboză, un eveniment care se observă frecvent în sistemul arterial după ruperea plăcilor de ateroscleroză, dar rar în sistemul venos. A doua categorie este aceea că endoteliul exprimă și secretă o multitudine de diferiți factori care reglează activarea trombocitelor, cascada de coagulare, fibrinoliza și contractilitatea vasculară, procese care contribuie la reglarea hemostazei și formarea trombilor. Acești factori includ molecule anticoagulante, cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina, trombomodulina, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și receptorii proteinei C, precum și pro-coagulante, cum ar fi vWF, factorii tisulari (TF), P-selectină, FVIII și endotelină. Echilibrul net dintre pro- și anticoagulante, care este direct afectat de disfuncția endotelială, va determina în cele din urmă rolul pe care celulele endoteliale îl vor juca în fiecare cadru specific. În condiții homeostatice, celulele endoteliale prezintă un fenotip anticoagulant și ajută la controlul fluxului sanguin adecvat și a perfuziei tisulare; totuși, în condiții de stres, celulele endoteliale se activează (disfuncțional) și dobândesc un fenotip pro-coagulant, contribuind atât la inițierea, cât și la propagarea generării de trombi [12,20,21]. Se crede că hipertensiunea portală și translocarea bacteriană contribuie la activarea endoteliului [22].

Actualmente, TVP este încă o entitate provocatoare și destul de enigmatică. Pe lângă complexitatea formării sale, care a fost discutată pe larg în secțiunile de mai sus, există două aspecte suplimentare interconectate care fac din TVP o entitate unică printre trombozele venoase. Studiile ce reflectă istoria naturală a CH au descris TVP ca o entitate tranzitorie care se poate recanaliza în timp, chiar și în absența tratamentului. Cu toate acestea, destul de intrigant, ratele de recanalizare a VP după anticoagulare sunt substanțial mai mici, în special la un tromb cronic [12].

Ambele observații sunt greu de explicat cu abordările actuale și merită investigații suplimentare. În această direcție, studiul recent publicat de Driever și colab. [24] contestă viziunea actuală asupra TVP și fiziopatologia acesteia. În studiul lor, au analizat 16 segmente de venă portă colectate prospectiv și 64 retrospectiv de la pacienți cu ciroză, la care ar fi trebuit să existe un tromb, și au analizat în mare măsură atât vasele, cât și trombi folosind histologie și microscopie electronică. Ei au ajuns la concluzia că, în toate aceste specimene, nu era marcată prezența de TVP cât, ocluzia lumenului VP determinată în mare parte unei îngroșări a tunicii intime într-un aspect care seamănă cu fibroza intimală. În plus, în aproximativ o treime din

aceste cazuri, se determină de asemenea, un tromb sanguin bogat în fibrinogen, care a fost diferit de cele descrise în tromboza venoasă profundă sau cheaguri arteriale [12,25]. Aceste rezultate i-au determinat să propună o nouă terminologie care reflectă principalele lor constatări, cum ar fi „stenoza venei portale” sau „ocluzia venei portă non-malignă” și chiar i-au determinat să speculeze că rata scăzută de recanalizare observată la pacienții cu ciroză TVP, cu utilizarea anticoagulantelor, s-ar putea datora naturii acestei ocluzii de venă portă, sugerând că recanalizarea ar putea fi realizată numai în acele cazuri în care sunt prezenți cheaguri bogate în fibrină [25].

Studiile clinice care cercetează fiziopatologia TVP au fost îngreunate de două probleme majore. Pe de o parte, teritoriul venei porte a fost istoric, și este și astăzi, un teritoriu greu accesibil. Pe de altă parte, există o lipsă de modele preclinice pentru studiul generării de trombi și evaluarea terapiilor; cele care există în prezent necesită fie lezarea inițială artificială directă a peretelui venos, o ligatură parțială a vasului, fie ambele și, prin urmare, nu reflectă complexitatea modificărilor asociate cirozei în patul vascular splanhnic. În consecință, cea mai mare parte a cunoștințelor acumulate despre TVP sumate în această revizuire provine din studiile clinice de asociere între parametrii sanguini sistemici și informațiile clinice [12].

**Manifestări clinice.** Prezentarea clinică a TVP este mediată în principal de doi factori: amploarea ocluziei trombotice, parțială sau completă, și momentul formării trombului, recent sau cronic. TVP recentă se prezintă de obicei cu simptome gastrointestinale (datorită congestiei splanhnice), cum ar fi dureri abdominale, greață și vărsături, până la complicații gastrointestinale severe, cum ar fi sângerare, sepsis și acidoză lactică[3]. Splenomegalia este frecventă, ascita este rară[3,5]. Simptomele pot fi mai severe și prognosticul nefavorabil în cazurile de tromboză mezenterică completă. TVP cronică este adesea asimptomatică și este de obicei descoperită accidental în timpul examinărilor radiologice efectuate din alte motive. Prezentarea clinică a TVP cronică este legată de manifestările hipertensiunii portale, cum ar fi ascită, encefalopatie hepatică, sângerare variceală gastroesofagiană și hipersplenism cu pancitopenie[18]. În plus, formarea neovaselor și cavernomatoza pot altera anatomia căilor biliare. Efectele acestor modificări se pot manifesta prin colangiopatie portală, caracterizată prin prurit, icter obstructiv și colangită, sau „pseudocolangiocarcinom”, o încurcătură de neovase care mimează colangiocarcinomul [26].

**Instrumente de diagnostic.** Ecografia Doppler este cea mai comună tehnică de diagnostic pentru TVP, cu sensibilitate și specificitate ridicate[16].

Fluxul VP normal exclude TVP, în timp ce rezultatele pozitive necesită evaluări suplimentare cu tehnici imagistice de nivelului doi, cum ar fi CT sau RMN, pentru a confirma prezența TVP recente sau cronice[22], pentru a exclude prezența unui tromb neoplazic și pentru a examina dimensiunea trombului. La majoritatea pacienților cu ciroză, TVP este o constatare incidentală, în timpul rutinei US, tomografie computerizată sau evaluare imagistică prin rezonanță magnetică. În alte cazuri diagnosticul se stabilește după un nou eveniment de decompensare hepatică sau durere abdominală. Tehnica de primă linie pentru detectarea TVP este Doppler US, cu o sensibilitate de aproximativ 90% pentru TVP completă și aproximativ 50% pentru TVP parțial și dependență ridicată de operator. Tehnicile imagistice cu contrast, inclusiv US cu contrast, au sensibilitate comparabilă pentru diagnosticul TVP, permițând în plus o mai bună definiție a extensiei TVP, precum și o evaluare a malignității subiacente și alte sechele. Apropierea HCC de TVP, mărirea VP > 23 mm, îmbunătățirea vizualizării trombului în faza arterială a scanării imagistice cu contrast sau fluxul arterial PV pe US Doppler au fost propuse ca criterii radiologice de încredere în TVP „malignă”, limitând confirmarea histologică la cazurile incerte selectate[3]. Sherman et al[27] au propus un sistem de notare numit A-VENA, care ia în considerare expansiunea venoasă, amplificarea trombului, neovascularitatea, tumorile adiacente trombului și nivelurile de alfa-fetoproteine pentru a distinge un tromb tumoral de un tromb neoplazic la pacienții cu HCC evaluați pentru transplant hepatic[15].

**Istorie naturală și prognostic.** Evoluția TVP netratate este încă neclară. Există trei scenarii posibile: rezoluția spontană, stabilizarea sau progresia trombului. Datele privind apariția acestor posibilități sunt foarte variabile. Rezolvarea sau stabilizarea spontană a trombului este cea mai frecventă evoluție a TVP și apare în 45% până la 70% din cazuri[28,33]. În prezent, încă lipsesc datele despre factorii predictivi pentru progresia TVP. Dovezile sugerează că gradul de ocluzie și extensia TVP nu corelează cu evoluția trombozei[29]. În ceea ce privește prognosticul, TVP pare să fie legată de un prognostic mai prost și să influențeze negativ decompensarea cirozei și supraviețuirea pe termen lung[30]. Încă nu este clar dacă TVP este cauza sau consecința deteriorării ficatului, iar datele sunt controversate, deoarece TVP este în mod clar asociată cu o hipertensiune portală mai severă și ciroză avansată[8]. În schimb, în ciroza compensată, dezvoltarea TVP este independentă de progresia bolii hepatice și nu este legată de decompensare sau de supraviețuire [3,33]. Aceste constatări ar putea fi explicate prin faptul că populația luată în considerare în aceste studii a inclus o majoritate a

pacienților cu Child-Pugh A, care au mai puțini factori de risc pentru TVP și o rată de mortalitate redusă decât pacienții cu ciroză avansată [31].

Deși TVP nu este o contraindicație majoră pentru transplantul de ficat, prezența unui tromb poate reduce fezabilitatea chirurgicală, care este asociată cu un prognostic prost atunci când se realizează reconstrucția nonfiziologică. Prezența TVP înainte de transplant este un factor de risc pentru recidiva după transplantul de ficat. Debutul TVP după transplantul de ficat este asociat cu o supraviețuire redusă a grefei și a pacientului [32].

**Concluzii.** Boala hepatică avansată nu mai este considerată o afecțiune asociată cu un risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Echilibrul hemostatic la bolnavii cu boală hepatică avansată este fragil; se caracterizează printr-o scădere a factorilor procoagulanți dar și anticoagulanți care sunt sintetizați de hepatocite, împreună cu o creștere a factorilor derivați endoteliali.

**Declarația de conflict de interese:** Autorul declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorul declară lipsa de finanțare.

#### Abrevieri

CH - ciroza hepatică

TPV – tromboza portal venoasă

HP-hipertensiune portală

VP –vena porta

#### Bibliografie :

- European Association for the Study of the Liver. „EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis.” *Journal of Hepatology* 76.5 (2022): 1151-1184.
- Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A, Pompili M, Zocco MA. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 21;25(31):4437-4451. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4437. PMID: 31496623; PMCID: PMC6710174.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64:179–202
- Biolato M, Paratore M, Di Galleonardo L, Marrone G, Grieco A. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? *World J Hepatol*. 2022 Apr 27;14(4):682-695. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.682. PMID: 35646264; PMCID: PMC9099104.
- Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A, Pompili M, Zocco MA. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019; 25(31): 4437-4451
- Zanetto A, Campello E, Spiezia L, Burra P, Simioni P, Russo FP. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* (Basel) 2018; 10 [PMID: 30453547 DOI: 10.3390/cancers10110450]
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156:1582–1599
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61:660–667
- Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2564–2572.e1.
- ABERG F, LASSILA R, ILMAKUNNAS M, et al. Chronic liver disease and thrombosis risk. *Duodecim*, 2015;131(1):321-330.
- YANG ZJ, SHETH SH, SMITH CH, et al. Plasma from chronic liver disease subjects exhibit differential ability to generate thrombin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : an International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 2015;26(7):844-847.
- ANTON, Aina, et al. The Pathophysiology of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: Getting Deeper into Virchow’s Triad. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11.3: 800.
- Carneiro, C.; Brito, J.; Bilreiro, C.; Barros, M.; Bahia, C.; Santiago, I.; Caseiro-Alves, F. All about portal vein: A pictorial display to anatomy, variants and pathophysiology. *Insights Imaging* 2019, 10, 38
- Fortea, J.I.; Carrera, I.G.; Puente, A.; Cuadrado, A.; Huelin, P.; Tato, C.; Fernández, P.; Montes, M.D.R.P.; Céspedes, J.N.; López, A.B.; et al. Portal Thrombosis in Cirrhosis: Role of Thrombophilic Disorders. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 2822
- Nicoară-Farcău, O.; Soy, G.; Magaz, M.; Baiges, A.; Turon, F.; Garcia-Criado, A.; Barrufet, M.; Burrel, M.; Hernández-Gea, V.; García-Pagán, J.C. New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020,
- Turon, F.; Driever, E.G.; Baiges, A.; Cerda, E.; García-Criado, Á.; Gilabert, R.; Bru, C.; Berzigotti, A.; Nuñez, I.; Orts, L.; et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J. Hepatol*. 2021, 75, 1367–1376.
- Scheiner, B.; Balcar, L.; Nussbaumer, R.J.; Weinzierl, J.; Paternostro, R.; Simbrunner, B.; Hartl, L.; Jachs, M.; Bauer, D.; Stättermayer, A.F.; et al. Factor VIII/protein C ratio independently predicts liver-related events but does not indicate a hypercoagulable state in ACLD. *J. Hepatol*. 2022
- Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Stirnimann G, De Gottardi A, Alberio L. Hemostatic Alterations in Patients With Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. *Hepatology*. 2020;71:2135–2148

19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–460.
20. Xu X, Guo X, De Stefano V, Silva-Junior G, Goyal H, Bai Z, Zhao Q, Qi X. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2019;13:468–481.
21. Poredos, P.; Jezovnik, M.K. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. *Angiology* 2018, 69, 564–567.
22. Wang, M.; Hao, H.; Leeper, N.J.; Zhu, L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018, 38, E90–E95.
23. Shalaby, S.; Simioni, P.; Campello, E.; Spiezia, L.; Gavausso, S.; Bizzaro, D.; Cardin, R.; D'Amico, F.; Gringeri, E.; Cillo, U.; et al. Endothelial Damage of the Portal Vein is Associated with Heparin-Like Effect in Advanced Stages of Cirrhosis. *Thromb. Haemost.* 2020, 120, 1173–1181.
24. Driever, E.G.; von Meijnenfeldt, F.A.; Adelmeijer, J.; de Haas, R.J.; Heuvel, M.C.V.D.; Nagasami, C.; Weisel, J.W.; Fondevila, C.; Porte, R.J.; Blasi, A.; et al. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus. *Hepatology* 2021.
25. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16:143–155.
26. Alzubaidi S, Patel I, Saini A, Knuttinen G, Naidu S, Kriegshuaser S, Albadawi H, Oklu R. Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:3453–3462.
27. Sherman CB, Behr S, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY, Mehta N. Distinguishing Tumor From Bland Portal Vein Thrombus in Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: the A-VENA Criteria. *Liver Transpl.* 2019;25:207–216
28. Rugivarodom M, Charatcharoenwitthaya P. Non-tumoral Portal Vein Thrombosis: A Challenging Consequence of Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:432–444.
29. Violi F, Loffredo L, Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med.* 2021;16:61–71.
30. Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:480842.
31. Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, Leite I, Rodrigues T, Pedro AJ, Alexandrino P, Serejo F, Sobral Dias M, Ferreira P, Vasconcelos M, Damião F, Xavier Brito L, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Velosa J. Anticoagulation in Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis Is Safe and Improves Prognosis in Advanced Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2671–2683.
32. Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:250–256
33. NORTHUP, Patrick G., et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2021, 73.1: 366-413.