

Cievne choroby pečene – aktuálne odporúčania

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

III. interná klinika LF UK, Bratislava

Zhrnutie aktuálnych odporúčaní pre diagnostiku, manažment a liečbu cievnych chorôb pečene podľa platného Európskeho konsenzu o portálnej hypertenzii (Baveno IV/V, 2005/2010) a odporúčaní AASLD (2009). Akceptácia a praktická aplikácia odporúčaných postupov umožní skvalitnenie diagnostického a liečebného manažmentu pacientov a zlepšenie ich prognostických vyhládok.

Kľúčové slová: odporúčania, trombóza portálnej vény, extrahepatálna obštrukcia portálnej vény, Buddov-Chiariho syndróm, rizikové faktory.

Vascular disorders of the liver – actual recommendations

Summary of actual recommendations for diagnosis, management and treatment of vascular disorders of the liver according to the European consensus of portal hypertension (Baveno IV/V, 2005/2010) and Recommendations of AASLD (2009). Acceptation and practical applications of guidelines will increase the quality of diagnostic and therapeutic management of patients and will improve their prognosis.

Key words: recommendations, thrombosis of portal vein, extrahepatic portal vein obstruction, Budd-Chiari syndrome, risk factors.

Vask. med., 2010, 2 (4): 177–182

Úvod

Cievnym ochoreniam pečene sa v posledných rokoch venuje väčšia pozornosť v súvislosti so skvalitnením modernej zobrazovacej techniky, rozvojom genetických metód a s častejšou diagnostikou týchto ochorení.

Prinášame súhrn posledných odporúčaní pre diagnostiku a liečbu cievnych chorôb pečene v súlade s Odporúčaniami Americkej Spoločnosti pre štúdium pečene (AASLD, 2009) a Európskym konsenzom o portálnej hypertenzii (Baveno IV/V, 2005/2010) (1, 2, 3, 4, 21). Odporúčania konsenzu v Baveno vychádzajú z Oxfordského systému hodnotenia úrovne vedeckých dôkazov (1, 3). Podľa neho je najvyššia úroveň dôkazu označovaná číslom 1 (dôkaz na základe aspoň jednej randomizovanej kontrolovanej štúdie), najnižšia číslom 5 (názor uznávanej autority na základe klinických skúseností opisných štúdií a reportov expertných výborov),

najsilnejší stupeň odporúčania písmenom A, najslabší písmenom D. Hodnotiaci systém odporúčaní AASLD je uvedený v tabuľke 1 (4).

Medzi cievne choroby pečene radíme: **trombózu portálnej vény, choroby hepatálnej artérie (aneurizma, trombóza), sinusoidálny obštrukčný syndróm (venooklúziu choroby), Buddov-Chiariho syndróm, radiáciou indukované ochorenie pečene, peliosis hepatis a vrodené cievne malformácie.**

Terminológia

Pojem **necirhotická portálna hypertenzia (NPH)** označuje cievne postihnutie pečene, v dôsledku ktorého sa vyvinie syndróm portálnej hypertenzie. Keďže pečeň ako unikátny orgán má dvojité venózne zásobenie, zahŕňa na jednej strane **obštrukciu extrahepatálneho úseku portálnej vény (EHOPV, TPV)** a na strane druhej obštrukciu hepatálnych vén, resp. dolnej du-

tej žily (VCI), označovanú ako **Buddov-Chiariho syndróm (BCS)** (obrázok 1).

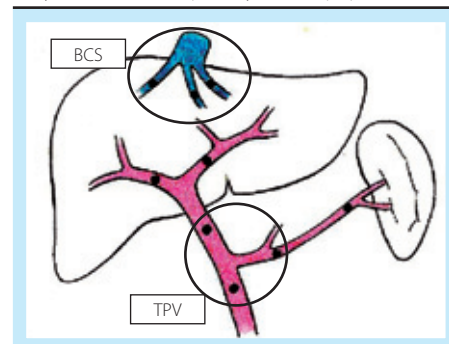
Extrahepatálna obštrukcia portálnej vény (EHOPV) je cievne ochorenie pečene charakterizované obštrukciou extrahepatálneho úseku portálnej vény (PV) s alebo bez postihnutia lienálnej vény (LV) alebo hornej mezenterickej vény (HMTV). Medzi EHOPV **nepatrí** izolovaná oklúzia LV alebo HMTV a obštrukcia PV spojená s nádorovým alebo chronickým ochorením pečene. Pojem extrahepatálna obštrukcia portálnej vény navrhnutý konsenzom odborníkov v Baveno je exaktnejší, s užšou špecifikáciou než pojem **trombóza portálnej vény (TPV)**, používaný v amerických odporúčaníach.

Extrahepatálna obštrukcia portálnej vény (EHOPV)

Epidemiológia NPH a EHOPV/TPV

NPH predstavuje časté ochorenie v rozvojových krajinách, kde je príčinou varikózneho krvácania až v 30%. V západných krajinách sa radí

Obrázok 1. Necirhotická portálna hypertenzia – obliterácia extrahepatálneho úseku portálnej vény (TPV) alebo hepatálnych vén, príp. VCI (BCS).



Tabuľka 1. Hodnotiaci systém odporúčaní AASLD (4).

Klasifikácia	Opis
Trieda I	Dôkazy a/alebo všeobecná zhoda, že navrhovaný diagnostický alebo liečebný postup je prínosný a efektívny
Trieda II	Protichodné dôkazy a nesúhlasné názory na užitočnosť/efektívnosť diagnostického/liečebného postupu
Trieda IIa	Váha dôkazov/mienka v prospech použitia/účinnosti
Trieda IIb	Prospešnosť/účinnosť je menej podporená dôkazmi
Trieda III	Existencia dôkazov a/alebo všeobecnej zhody, že diagnostický/liečebný postup je neefektívny a v niektorých prípadoch môže byť nebezpečný
Úroveň dôkazu	Opis
Úroveň A	Dáta získané z početných randomizovaných kontrolovaných štúdií alebo metaanalýz
Úroveň B	Dáta získané z jednej randomizovanej štúdie alebo z nerandomizovaných štúdií
Úroveň C	Len konsenzus názorov odborníkov, kazuistiky

Tabuľka 2. Lokálne rizikové faktory TPV (70 %).**Malígne ochorenie v abdomene****Fokálny zápal**

- novorodenecká omfalitída, katetrizácia umbilikálnej veny
- divertikulitída, apendicitída
- pankreatitída
- cholecystitída
- duodenálny vred
- Tbc lymfadenitída
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- CMV hepatitída

Poškodenie portálneho venózneho systému

- Splenektómia
- Kolektómia, gastrektómia
- Cholecystektómia
- Transplantácia pečene
- Abdominálna trauma
- Chirurgický portosystémový skrat, TIPS
- Iatrogénne (punkcia, biopsia a pod.)

Cirhóza pečene

5 – 10 % výskytom varikózneho krvácania až na 2. miesto za cirhózou. EHOPV je najčastejšou príčinou varikózneho krvácania u detí – až v 70 %.

Etiológia EHOPV/TPV

Najčastejšie **príčiny EHOPV u detí sú umbilikálna sepsa, umbilikálna katetrizácia, intraabdominálna sepsa** (úroveň dôkazu 2b), **vrodené anomálie** (úroveň dôkazu 4). V súčasnosti nemáme dostatok dôkazov, na základe ktorých by sme hyperkoagulačné ochorenie u detí mohli považovať za rizikový faktor EHOPV (úroveň dôkazu 2b). Vo väčšine prípadov s EHOPV zostáva etiológia neobjasnená. Skríning vrodených trombofilných stavov pri NPH by však mohol zmeniť pohľad na etiológiu EHOPV v budúcnosti (5).

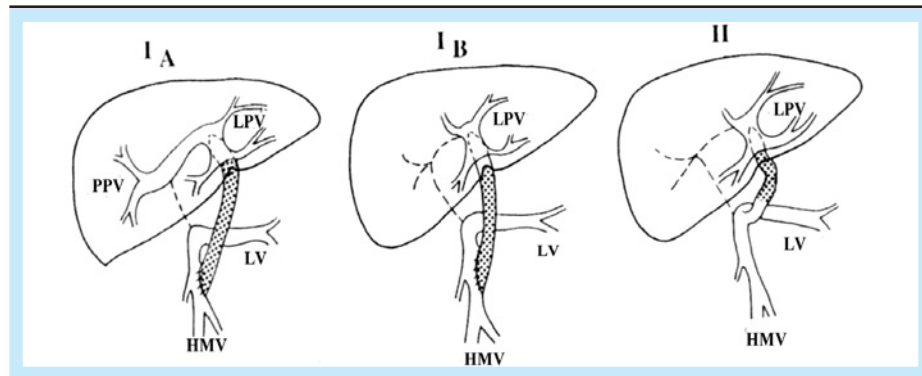
V dospelosti sú najčastejšie príčiny EHOPV **hyperkoagulačný stav** (úroveň dôkazu 2b), **zápalové abdominálne ochorenie alebo trauma** (úroveň dôkazu 4) a **anamnéza trombózy na inom mieste** (úroveň dôkazu 3b) (tabuľka 2).

Tabuľka 3. Hľadanie protrombotického stavu pri EHOPV a BCS.

- myeloproliferatívne ochorenie
- polycytémia vera
- mutácia faktora V. Leiden
- mutácia G20210A
- hladina proteínu C a S
- hladina antitrombínu III

Obrázok 2. Rexov mezenterikoportálny skrat. I. typ by-passu – jugulárny venózný autológný štep interponovaný medzi hornú mezenterickú venu (HMOV) a ľavú vetvu portálnej veny (LPV), II. typ – anastomóza medzi predĺženou pravou gastroepiploickou vénou a ľavou vetvou portálnej veny (podľa de Ville de Goyeta, 1998).

Vysvetl.: HMOV – horná mezenterická vena; LPV – ľavá portálna vena; LV – lienálna vena; PPV – pravá vetva portálnej veny.

**Klinický obraz EHOPV/TPV**

EHOPV v detskom veku prebieha najčastejšie **pod chronickým obrazom s epizódmi krvácania z pažerákových varixov**. Krvácanie býva náhle, nečakané, s masívnou hematemézou, avšak paradoxne veľmi dobre tolerované bez prejavov hepatálneho zlyhania. Môže sa objaviť ascites prechodného charakteru. Ak sa EHOPV manifestuje v prepupertálnom období, je spojená u 50 % detí s retardáciou rastu (úroveň dôkazu 3b) v dôsledku redukovaného portálneho zásobenia pečene, rezistencie na rastový hormón a zníženej hladiny inzulínu – podobného rastového faktora.

Riziko krvácania u detí (počet krvácaní za rok) je 1,3. Po puberte sa toto riziko nemení. Incidencia opakovaného krvácania z varixov po obliterácii je nízka v štúdiách s dlhodobým sledovaním (úroveň dôkazu 2a). U časti pacientov sa vyvinie pri dlhodobom sledovaní hepatálna dysfunkcia (úroveň dôkazu 3a). Len u malého podielu pacientov sa vyvinie portálna biliopatia s ikterom a cholangitídou, ktorá je vážnou komplikáciou (úroveň dôkazu 1c). EHOPV u detí má relatívne benígny priebeh. V štúdiách s dlhodobým sledovaním do 10 rokov preživa takmer 90 % pacientov (úroveň dôkazu 3a).

V dospelosti môže byť priebeh akútny alebo chronický. Prirodzený priebeh EHOPV závisí od základného ochorenia a protrombotického stavu (úroveň dôkazu 3b).

Pri akútnom priebehu sa prejaví **náhlu abdominálnou bolesťou** rozličnej intenzity a trvania. Bolesť môže byť niekedy sprevádzaná horúčkou a zriedka ascitom. V akútnom štádiu sa nevyskytujú portosystémové kolaterály ani portálny kavernóm. Ak trombóza siaha až k dolnej mezenterickej véne, hrozí riziko

ischémie a črevného infarktu s perforáciou čreva a peritonitídou.

Pri chronickom priebehu sa manifestuje **opakovanými, dobre tolerovanými epizódami pažerákového krvácania** (úroveň dôkazu 1c). Až u jednej tretiny pacientov sa vyskytujú žalúdočné varixy, z ktorých najnebezpečnejšie sú izolované gastrické varixy 1 (IGV 1) s najťažším krvácaním (úroveň dôkazu 3a). Časté sú tiež ektopické varixy v duodene, anorektálnej oblasti, žľčovodoch, žlčníku a výrazná splenomegália (úroveň dôkazu 1c). Nezvyčajnými prejavmi sú symptomatický hypersplenizmus, ascites a ikterus (úroveň dôkazu 4). Trvalá abdominálna bolesť by mala vždy viesť k podozreniu na EHOPV alebo infarkt sleziny (úroveň dôkazu 4).

Novým pojmom v súvislosti s TPV je **portálna biliopatia**. Označuje abnormality extra a intrahepatálneho biliárneho systému v dôsledku kompresie portálnymi venóznymi kolaterálami. Vyvíja sa pri dlhodobo trvajúcej portálnej hypertenzii. Vyskytuje sa u viac ako 80 % pacientov podľa ERCP nálezov (úroveň dôkazu 1c) a je zväčša asymptomatická. Symptomatická je len u 5 % pacientov. Prejavuje sa abdominálnou bolesťou, ikterom a horúčkou (úroveň dôkazu 3b). ERCP je definitívnou metódou v jej diagnostike (úroveň dôkazu 1c, sila odporúčania A), avšak je indikovaná len vtedy, ak sa predpokladá zároveň aj terapeutický výkon (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). Alternatívu v diagnostike predstavuje MRCP (úroveň dôkazu 3b, sila odporúčania B). V súčasnosti nepoznáme faktory možnej progresie (úroveň dôkazu 4). Možnými komplikáciami sú cholangitída, sekundárna biliárna cirhóza, litiáza a koagulačné poruchy (úroveň dôkazu 3b).

Tabuľka 4. Prevalencia rizikových faktorov trombózy u pacientov s TPV/ BCS (4).

	TPV	BCS
• Myeloproliferatívne ochorenia	30 – 40 %	40 – 50 %
• P.o. kontraceptíva	12 %	6 – 60 %
• Mutácia f. V. Leiden	6 – 32 %	6 – 32 %
• Mutácia F.II. (protrombínu)	14 – 40 %	5 – 7 %
• Antifosfolipidový syndróm	6 – 19 %	4 – 25 %
• Mutácie génu TT677 MTHFR genotyp	11 – 50 %	12 – 22 %
• Deficit proteínu C	0 – 26 %	10 – 30 %
• Deficit proteínu S	2 – 30 %	7 – 20 %
• Deficit antitrombínu	0 – 26 %	0 – 23 %
• Deficit plazminogénu	0 – 6 %	0 – 4 %
• Hyperhomocysteinémia	12 – 22 %	37 %
• Paroxysmálna nočná hemoglobínúria	0 – 2 %	0 – 4 %
• M. Behcet	0 – 31 %	0 – 33 %
• Nedávna gravidita	6 – 40 %	6 – 12 %

Gravidita a EHOPV

Priebeh gravidity pri EHOPV nie je odlišný. Odporúča sa vaginálny pôrod (úroveň dôkazu 4, sila odporúčania D). Riziko pažerákového krvácania je vyššie ako pri PH v dôsledku cirhózy (úroveň dôkazu 4). Prognóza matky je spravidla dobrá, avšak plodu hrozí riziko potratu, predčasného pôrodu, nízka pôrodná hmotnosť a perinatálna smrť (úroveň dôkazu 4).

Diagnóza EHOPV/TPV

Diagnózu stanovíme pomocou zobrazovacích metód – farebnej dopplerovskej ultrasonografie (FDU), počítačovej tomografie (CT) či magnetickej rezonancie (MRI). Rozhodujúcim je nález obštrukcie PV, prítomnosť intraluminálneho trombu alebo portálneho kavernómu (úroveň dôkazu 1c, sila odporúčania A).

Pri zistení EHOPV je potrebné hľadať protrombotický stav (tabuľka 3) a vykonať precízne endoskopické vyšetrenie hornej časti gastrointestinálneho traktu. Prevalenciu rizikových faktorov trombózy podľa rôznych autorov zhŕňa tabuľka 4.

Liečba EHOPV/TPV

Manažment EHOPV závisí od veku pacienta, miesta obštrukcie a klinického obrazu. Zahŕňa antikoagulačnú liečbu, liečbu varikózneho krvácania, hypersplenizmu a portálnej biliopatie.

Manažment varikózneho krvácania

Pri akútnom varikóznom krvácaní je účinná endoskopická liečba (úroveň dôkazu 1a, sila odporúčania A).

V primárnej profylaxii varikózneho krvácania nemáme dnes dostatok dôkazov, či

preferovať betablokátory alebo endoskopickú liečbu (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

V sekundárnej profylaxii je účinná endoskopická liečba (úroveň dôkazu 1a, sila odporúčania A). Ligácia varixov sa preferuje pred sklerotizáciou pre väčšiu bezpečnosť aj účinnosť (úroveň dôkazu 1b, sila odporúčania A). V súčasnosti nemáme k dispozícii dostatok dát pre odporúčanie betablokátorov (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Pri krvácajúcich žalúdočných varixoch je účinná injekcia lepidla (úroveň dôkazu 2b, sila odporúčania B) aj v prevencii opakovaného krvácania (úroveň dôkazu 4, sila odporúčania C). V súčasnosti niet dostatok dôkazov na odporúčanie primárnej profylaktickej liečby žalúdočných varixov (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Portálna hypertenzná gastropatia nie je častou príčinou krvácania pri EHOPV. Incidencia narastá po obliterácii varixov (úroveň dôkazu 3a, sila odporúčania B).

TIPS je technicky ťažký pri chronickej EHOPV a nie je indikovaný (úroveň dôkazu 3a, sila odporúčania B).

Pažerákové varixy zistené v gravidite by sa mali profylakticky ligovať (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). V prípade EHOPV by sa mala ligácia varixov vykonať profylakticky pred graviditou (úroveň dôkazu 4, sila odporúčania C).

Chirurgická liečba je indikovaná u pacientov s varikóznym krvácaním po zlyhaní endoskopickej liečby (úroveň dôkazu 3a, sila odporúčania B). U detí s EHOPV sa odporúča novší typ chirurgického skratu – Rexov skrat (mezenterikoportálny venózný skrat) (úroveň dôkazu 4, sila odporúčania C) (6, 7, 8) (obrázok 2). Do úvahy

prichádza len vtedy, ak je priechodná horná mezenterická vena.

V súčasnosti nemáme k dispozícii štúdie porovnávajúce endoskopickú liečbu vs. skratovú chirurgickú liečbu v manažmente varikózneho krvácania (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). Z osobných praktických skúseností chirurgická spojka zostáva dlhodobou efektívna v prevencii rekurencie varixov.

Ektopické varixy je možné riešiť farmakologicky, skratom alebo TIPSom (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Manažment prokoagulačného stavu

Antikoagulačná liečba je jednoznačným prínosom u pacientov s akútnou EHOPV/TPV. Štyri retrospektívne štúdie dokazujú, že včas nasadená 6-mesačná antikoagulačná liečba je asociovaná s kompletnou rekanalizáciou u 50 % pacientov, parciálnou rekanalizáciou u 40 % a len 10 % zostane bez rekanalizácie (4). U pacientov s chronickou EHOPV je antikoagulačná liečba indikovaná v prípade anamnézy opakovaných trombotických príhod a po chirurgickom skrate. Riziko tromboembolizmu vzrastá pri zápalových ochoreniach, traume a operáciách (9, 10). Antikoagulačná liečba nezvyší riziko gastrointestinálneho krvácania alebo stupeň krvácania. Veľké komplikácie antikoagulačnej liečby sa zaznamenali u menej než 5 % liečených (4).

Akútna EHOPV/TPV

Spontánne rozpustenie čerstvej EHOPV je zriedkavé (úroveň dôkazu 2 b). Čerstvú trombózu môžeme ovplyvniť u 80 % pacientov systémovou antikoagulačnou liečbou. Liečba p. o. antikoagulantami by mala trvať minimálne 3 mesiace (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). U pacientov s EHOPV s hyperkoagulačným stavom by mala byť liečba p. o. antikoagulantami celoživotná (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). Pri čerstvej EHOPV so známami progresie a ischémie sa má zvážiť perkutánný transhepatálny prístup do portálnej vény (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Odporúčania AASLD: Hľadanie príčin TPV (4):

1. Hľadať cirhózu, malígne/zápalové ochorenie abdomenu s využitím CT/ USG
2. Hľadať rizikové faktory trombózy
3. Normálny/znížený počet krvných elementov v periférnom krvnom obraze nepostačuje k vylúčeniu myeloproliferatívneho ochorenia

- Pri zníženej hodnote koagulačných faktorov zváž možnosť deficitu proteínu C/proteínu S alebo antitrombínu, ktoré môžu byť príčinou hepatálnej dysfunkcie

Odporúčania AASLD pre diagnózu akútnej TPV (4):

- Zváž možnosť akútnej TPV u každého pacienta s abdominálnou bolesťou trvajúcou viac než 24 hod ($\pm$ horúčka /ileus) (trieda I, úroveň B)
- Pri podozrení na akútnu TPV vykonaj CT s cievnu kontrastnou látkou, v prípade nedostupnosti Dopplerovskú usg (trieda I, úroveň B)
- Pri akútnej TPV s horúčkou a triaškou zváž možnosť septickej pyelflebitídy a opakovanej odober hemokultúry (trieda I, úroveň B)
- Pri akútnej TPV s bolesťou uvažuj o možnosti črevného infarktu. Pravdepodobnosť črevného infarktu je vysoká pri ascite, stenčení črevnej steny a vývoji multiorgánového zlyhania – zváž exploratívnu laparotómiu (trieda I, úroveň B)

Indikácia trvalej antikoagulačnej liečby pri necirhotickej TPV/prímárom BCS (AASLD) (4):

- Primárny BCS** – všetci pacienti (trieda I, úroveň C)
- TPV akútna/chronická bez cirhózy** – trvalé protrombotické ochorenie alebo súčasné postihnutie hornej mezenterickej vény po zabezpečení primárnej/sekundárnej profylaxie GIT krvácania (trieda IIa, úroveň C)

Manažment antikoagulačnej liečby (4):

- minimálne 3-mesačná antikoagulačná liečba u všetkých pacientov s akútnou TPV. Začni LMWH a po stabilizácii stavu pacienta prejdí na p.o. antikoagulantia (trieda I, úroveň B)
- pokračuj v dlhodobej antikoagulačnej liečbe ak trvajú trombotické rizikové faktory (trieda I, úroveň B)
- ak nie sú kontraindikácie, zváž dlhodobú antikoagulačnú liečbu u pacientov s akútnou

Tabuľka 5. Prognostické skórovacie systémy pri Buddovom-Chiariho syndróme.

0,75 ascites skóre* + 0,28 Pugh skóre + 0,037 vek + 0,0036 kreatinín	Zeitoun et al. (16)
0,95 ascites skóre* + 0,35 Pugh skóre + 0,047 vek + 0,0045 kreatinín (μ mol/l)	Langlet et al. (17)
1,27 encefalopatia (0 alebo 1)° + 1,04 ascites (0 alebo 1) + 0,72 protrombín (INR) + 0,004 bilirubín (μ mol/l)	Murad et al. (18)
Vysvetl: * 1 - nie je; 2 - nie je pri diuretikách; 3 - refraktérny (nereaguje na diuretiká); ° 0 - nie je; 1 - je prítomná.	

TPV so súčasným postihnutím mezenterických vén (trieda IIa, úroveň C)

- Antibiotiká sú indikované u všetkých pacientov s akútnou TPV (trieda I, úroveň C)

Chronická TPV

Diagnóza chronickej TPV (AASLD)(4):

- zváž možnosť chronickej TPV u každého pacienta s novo zistenou portálnou hypertenziou (trieda I, úroveň B)
- stanov diagnózu pomocou dopplerovskej USG a následne CT alebo MRI s cievnu kontrastnou látkou
- ak chýba normálne zobrazenie portálnej vény a miesto nej sú serpiginózne vény (kavernóza transformácia pv) (trieda I, úroveň B)

Liečba chronickej TPV (AASLD)(4):

- skrining gastroezofageálnych varixov, primárna a sekundárna profylaxia (trieda I, úroveň B)
- zváž dlhodobú antikoagulačnú liečbu u pacientov s chronickou TPV bez cirhózy s pretrvávajúcimi rizikovými faktormi venózneho trombózy. U pacientov s gastroezofageálnymi varixami zabezpeč najprv profylaxiu varikózneho krvácania a až následne antikoagulačnú liečbu (trieda IIa, úroveň C)

Úloha antikoagulačnej liečby pri chronickej EHOPV nie je jasná. Je kontraindikovaná počas varikózneho krvácania a môže sa začať až po obliterácii varixov. Pri potvrdenom protrombotickom ochorení sa odporúča celoživotná liečba s cieľom prevencie progresie trombózy (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). Profylakticky sa odporúča vakcinácia proti hepatitíde B (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Postup pri chronickej TPV u detí (AASLD)(4):

- Odporuč skúsené chirurgické centrum ohľadom zváženia mezenteriko-portálneho venózneho by-passu (trieda I, úroveň B)
- Ak nie je možné 1., liguj veľké pažerákové varixy. Ak je ligácia nedostupná, zváž centrálny portosystémový skrat, pokiaľ je prístupná lienálna alebo horná mezenterická vena (trieda I, úroveň B)

Manažment špeciálnych situácií

Hypersplenizmus

Len príležitostní symptomatickí pacienti s hypersplenizmom vyžadujú chirurgický výkon. Neodporúča sa splenektómia bez skratu (úroveň dôkazu 3a, sila odporúčania B).

Portálna biliopatia (PB)

Pri asymptomatickej PB nie je indikovaná žiadna liečba (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D). Pri symptomatickej PB sa odporúča endoskopická liečba. Pri litiáze v žľčovodoch je indikovaná endoskopická sfinkterotómia s extrakciou litiázy (úroveň dôkazu 3b, stupeň odporúčania B). Pri striktúre *d. hepatocholedochu* je indikovaný biliárny stent s alebo bez dilatácie (úroveň dôkazu 3b, stupeň odporúčania B). V prípade symptomatickej biliárnej obštrukcie nevyriešenej portosystémovým chirurgickým skratom sa odporúča hepato-jejuno-anastomóza (úroveň dôkazu 3b, sila odporúčania B).

Buddov-Chiariho syndróm (BCS)

Definícia BCS

Buddov Chiariho syndróm (BCS) definujeme ako obštrukciu hepatálneho venózneho odtokového systému s postihnutím hepatálnych vén nad 300 μ m zahŕňajúc suprahepatálny úsek VCI akejkoľvek etiológie. Rozdeľujeme ho na primárny a sekundárny. O primárnom BCS hovoríme vtedy, ak súvisí s primárnym venóznym ochorením, t. j. trombózou alebo flebitídou. Sekundárny BCS súvisí s kompresiou alebo inváziou ložiskom mimo HV (napr. tumor, absces, cysta).

Tabuľka 6. Klinické kritériá pre diagnózu SOS po transplantácii kostnej drene (4).

Seattle kritériá	Baltimore kritériá
2 z 3 nálezov do 20 dní po transplantácii	hyperbilirubinémia $> 34,2 \mu$ mol/l + 2 kritériá :
Bilirubín $> 34,2 \mu$ mol/l	hepatomegália, zvyčajne
Hepatomegália alebo bolesť v pravom podrebrí	bolestivá
> 2 % hmotnostný prírastok	≥ 5 % hmotnostný prírastok
z dôvodu retencie tekutín	ascites

Medzi BCS nepatrí obštrukcia drobných hepatálnych venúl pod 300 µm ani hepatálna kongescia v dôsledku kardiálneho a perikardiálneho ochorenia (2, 4, 11).

Epidemiológia BCS

Izolovaný blok VCI sa dominantne vyskytuje v Ázii rovnakým podielom u oboch pohlaví. Izolovaný blok HV prevažuje v západných krajinách a je častejší u žien (úroveň dôkazu 4).

Etiológia BCS

Príčiny sekundárneho BCS sú najčastejšie **nádory, cysty, fokálna nodulárna hyperplázia alebo abdominálna trauma**.

Príčinou primárneho BCS je najčastejšie – až v 50 % **myeloproliferatívne ochorenie** (úroveň dôkazu 3b). U každého pacienta s BCS je potrebné cielene pátrať po myeloproliferatívnom ochorení. Ďalej nasledujú **perorálne kontraceptíva, rizikové faktory venózne trombózy** (mutácia faktora V. Leiden, protrombínového génu G20210A, deficit proteínu C, S alebo antitrombínu, antifosfolipidové protilátky, lupus antikoagulans, anti-beta-2-glykoprotein-1 protilátky), **gravidita** (úroveň dôkazu 3b), **nočná paroxysmálna hemoglobinúria, Behcetova choroba, hypereozinofilný syndróm, granulomatózna venulitída a ulcerózna kolitída** (úroveň dôkazu 4). Perorálne kontraceptíva zvyšujú riziko primárneho BCS až 2,5-násobne (tabuľka 3 a 4) (12, 13, 14, 15). V prípade hepatálneho ochorenia s poškodením proteosyntetickej funkcie nie sú nízke hladiny antitrombínu, proteínu C a S špecifické pre vrodený defekt.

Odporúčania AASLD pre zistenie príčiny primárneho BCS (4):

1. vylúčiť ložiskový alebo malígny tumor, komprimujúci/invadujúci hepatálny venózy odtok s pomocou USG, CT alebo MRI (trieda I, úroveň B)
2. hľadať klinické dôkazy ulcerózneho kolitídy, celiakie a systémového ochorenia (trieda I, úroveň B)
3. rutinne vyšetri početné rizikové faktory trombózy (trieda I, úroveň B).

Klinický obraz BCS

Klinicky sa BCS prejavuje **horúčkou, gastrointestinálnym krvácaním, encefalopatiou, abdominálnou bolesťou, ascitom, edémami dolných končatín**. Laboratórne môžu ale nemusia byť zvýšené transaminázy,

alkalická fosfatáza, bilirubín, hypoprotrombinémia a hypoalbuminémia. Hladina bielkovín v ascite zvýšená nad 30 g/l by mala viesť k pátraniu po možnom BCS alebo kardiálnej venostáze (úroveň dôkazu 4).

Od asymptomatického priebehu sa môžeme stretnúť s rôznymi variantmi až po akútne fulminantné hepatálne zlyhanie. Pri chronickom priebehu môže vývoj symptómov trvať od niekoľkých týždňov po mesiace (úroveň dôkazu 4). Prítomnosť veľkých hepatovenózných kolaterál môže mať za následok asymptomatický priebeh. Naopak, súčasná EHOPV je často spojená s ťažkým priebehom.

Diagnóza BCS

Diagnózu stanovíme na základe určenia solídneho materiálu v lúmene, stenózy alebo obliterácie v HV, či VCI a prítomnosti kolaterál. Pre skúseného vyšetrujúceho je postačujúca FDU. Využiť môžeme kontrastné CT či MRI. Venózna angiografia nie je podmienkou na stanovenie diagnózy. Nezobrazenie alebo tortuozita HV nie je špecifická pre BCS, môže sa vyskytovať aj pri cirhóze. Rovnako aj hypertrofia *lobus caudatus* je nešpecifickým znakom. Pri biopsii zistíme kongesciu sinusoidov, atrofiu hepatocytov v centrolobulárnej oblasti, cirhózu v oblasti centrálnych vén, trombózu malých a stredných HV a častá je nodulárna regeneratívna hyperplázia s heterogénnou distribúciou. Veľké regeneračné noduly sa zistia až u 60 % pacientov (úroveň dôkazu 4).

Odporúčania AASLD pre diagnózu BCS (4):

1. zváž diagnózu BCS, ak zistíš:
 - a. akútne/chronické ochorenie spolu s hornou abdominálnou bolesťou, ascitom, hepatomegaliou
 - b. ochorenie pečene u pacienta so známymi rizikovými faktormi trombózy
 - c. ochorenie pečene u pacienta s významnými subkutánnymi kolaterálami
 - d. ochorenie pečene zostáva neobjasnené napriek vylúčeniu obvyklých príčin
2. zváž priame zobrazenie obštrukcie a/alebo kolaterál hepatálnych vén/VCI na stanovenie diagnózy
3. indikuj Dopplerovskú USG skúseným vyšetrujúcim, príp. MRI/CT alternatívne pri nedostupnosti dopplerovskej USG
4. zváž biopsiu pečene, len ak neinvazívne metódy nie sú výpovedné

5. zváž RTG-venografiu, ak je diagnóza neistá (trieda I, úroveň B)
6. počítaj s rizikom nefrotoxicity jódoých kontrastných látok.

Prevenca BCS

Orálne kontraceptíva sú kontraindikované u pacientov s BCS, pretože zvyšujú riziko trombózy. Aj keď gravidita je pravdepodobným faktorom pre vznik trombózy, existujú správy o úspešnej gravidite bez komplikácií u pacientiek s BCS liečených antikoagulačnou liečbou v celom jej priebehu. V súčasnosti preto nie je jasné, či by mala byť gravidita považovaná za kontraindikovanú u pacientiek s rizikovými faktormi pre vznik trombózy (úroveň dôkazu 5).

Myeloproliferatívne ochorenie a salicyláty. Nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej ochraňujú pacientov s polycytémiou vera pred vznikom arteriálneho ochorenia. Na druhej strane je kyselina acetylsalicylová rizikovým faktorom pre GIT krvácanie u pacientov s portálnou hypertenziou a tak jej rola u pacientov s BCS nie je jednoznačná (úroveň dôkazu 5).

Pri väčšine ostatných **vrodených trombofilných stavov** zostáva antikoagulačná liečba jedinou dostupnou modalitou. Odporúča sa po epizóde idiopatickej hlbkovej flebotrombózy.

Liečba BCS

Pri **primárnom BCS** je indikovaná celoživotná antikoagulačná liečba. U pacientov neodpovedajúcich na medikamentóznú liečbu je indikovaná angioplastika alebo stent. U pacientov neodpovedajúcich na angioplastiku či stent je indikovaný TIPS. Ak nie je možný TIPS a pacient zvládne chirurgické riešenie, volíme chirurgický skrat. U pacientov neodpovedajúcich na vyššie uvedené možnosti volíme transplantáciu pečene (úroveň dôkazu 5, sila odporúčania D).

Odporúčania AASLD pre liečbu BCS (4):

1. Ihneď rieš rizikové faktory venózne trombózy (trieda I, úroveň C)
2. Začni s antikoagulačnou liečbou LMWH v dávke 0,5 – 0,8 IU/ml. Podľa klinického stavu prejdí na p. o. antikoagulačnú liečbu s cieľovými hodnotami INR medzi 2 – 3 (trieda I, úroveň B)
3. Udrž antikoagulačnú liečbu, kým sa neobjavia veľké kontraindikácie alebo komplikácie antikoagulačnej liečby (trieda I, úroveň C)

- Lieč komplikácie portálnej hypertenzie (trieda I, úroveň C)
- U symptomatických pacientov si over venóznú obštrukciu a možnosť perkutánnej angioplastiky/stentovania (trieda I, úroveň C)
- Ak nedôjde ku zlepšeniu pri antikoagulačnej liečbe ($\pm$ angioplastika), zváž implantáciu TIPS (trieda I, úroveň C)
- Zváž transplantáciu pečene:
 - ak sa stav pacienta nezlepší po TIPSe
 - u pacientov s fulminantným hepatálnym zlyhaním (trieda I, úroveň C)
- Konzultuj iniciálny manažment zisteného BCS s transplantáčnym centrom (trieda III, úroveň C)
- Monitoruj pacientov s chronickým BCS z hľadiska rizika vzniku HCC a transformácie myeloproliferatívneho ochorenia (trieda I, úroveň C).

Prognóza BCS

Prognostickými markermi sú encefalopatia, ascites, bilirubín a protrombín. K dispozícii je niekoľko prognostických indexov (tabuľka 5) (16, 17, 18). Pri porovnaní prežívania sa v priebehu 40 rokov vďaka zlepšeniu diagnostických aj liečebných postupov významne predĺžilo prežitie pacientov. Kým v 80. rokoch bola 3-ročná mortalita 90 %, v súčasnosti sa 10-ročná mortalita pohybuje medzi 26 – 53 % (1).

Sinusoidálny obštrukčný syndróm (SOS, hepatálna venookluzívna choroba)

Etiológia

Sinusoidálny obštrukčný syndróm (SOS) je najčastejšie iatrogénnou komplikáciou myeloablačnej liečby a transplantácie kostnej drene. Myeloablačná liečba zahŕňa kombináciu vysoko-dávkovanej chemoterapie a iriadiácie. Rizikovými liekmi pre vznik SOS sú: 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, aktinomycín D, azatioprin, busulfán, cytozín arabinosid, cyklofosfamid, dakarbazín, gemtuzumab-ozogamicín, melfalan, oxaliplatin, uretán.

Klinický obraz

Klinický obraz zahŕňa hmotnostný prírastok ($\pm$ ascites), bolesť v pravom podrebrí, hepatomegaliu a ikterus. Klinické kritériá sú v tabuľke 6.

Odporúčania AASLD pri diagnóze SOS (4):

- Zváž diagnózu SOS u pacientov so zodpovedajúcim klinickým obrazom pri objavení sa hepatomegálie, retencie tekutín, hmotnost-

- ného prírastku a hyperbilirubinémie (trieda I, úroveň B)
- Vylúč ostatné obvyklé príčiny ikteru (obštrukcia biliárneho traktu, hemolýza, sepsa, liekmi indukované pečenné poškodenie, vírusové a mykotické infekcie pečene a hmotnostný prírastok z inej príčiny (renálne zlyhanie, kardiálne zlyhanie, pozitívna bilancia tekutín) (trieda I, úroveň C)
- Vykonaj dopplerovskú USG alebo inú zobrazovaciu modalitu k vylúčeniu iných príčin (trieda I, úroveň C)
- V komplikovaných prípadoch vykonaj transjugulárnu biopsiu pečene s určením hepatovenózneho gradientu na potvrdenie diagnózy. U pacientov po transplantácii kostnej drene je hepatovenózný gradient nad 10 mmHg vysoko špecifický pre SOS (trieda I, úroveň C)

Odporúčania AASLD v manažmente SOS (4):

- retenciu tekutín rieš diuretikami, paracetámom, hemofiltráciou, príp. hemodialýzou (trieda I, úroveň C)
- U pacientov po transplantácii kostnej drene s priaznivou prognózou možno zvážiť transplantáciu pečene (trieda I, úroveň C)
- Neodporúča sa TIPS alebo tkanivový aktivátor plazminogénu (trieda III, úroveň B).

Záver

Na základe odporúčaní AASLD/Baveno u všetkých pacientov s TPV a BCS je potrebné dôsledne hľadať príčinu a vykonať skríningové genetické a dôsledné hematologické vyšetrenie zamerané na hľadanie trombofilného stavu. V prípade trombofilného stavu je dôležité čo najskôr začať profylaktickú perorálnu antikoagulačnú liečbu po vykonaní profylaxie varikózneho krvácania. Naše praktické skúsenosti sa zhodujú so závermi predostretých odporúčaní. Až u 30 % pacientov s TPV sme zistili buď vrodený trombofilný stav alebo myeloproliferatívne ochorenie (7, 19, 20). Skríning vrodených trombofilných stavov pri NPH prispieva ku skvalitneniu zdravotníckej starostlivosti. Včas začatá antikoagulačná liečba pomôže predísť následným trombotickým komplikáciami.

Literatúra

- Valla DCH, Sarin SK, Barosi G et al. Noncirrhotic portal hypertension. In: Roberto de Franchis et al. Portal hypertension Baveno IV, 2005: 285–327.
- Sarin SK, Sollano JD, Chawla YC et al. Consensus on extrahepatic portal vein obstruction. Liver International, 2006; 26: 512–519.

- http://www.cebml.net/downloads/Oxford_EBM_Levels_5.rtf
- DeLeve LD, Valla D Ch, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009; 49 (5): 1729–1764.
- Szántová M. Necirhotická portálna hypertenzia – aktuálny konsenzus. Interná medicína, 2007; 10: 511–515.
- Superina R, Shneider B, Emre S et al. Surgical guidelines for the management of extrahepatic portal vein obstruction. Pediatr Transplant 2006; 10 (8): 908–913.
- Szántová M, Kupčová V. Dopplerovská diagnostika a možnosti liečby portálnej hypertenzie. Bratislava, SLS 2000: 151 s.
- de Ville de Goyet a spol.: Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure. Eur J Surg 1999; 165: 777–781.
- Remková A. Trombóza a protrombotické stavy v gynekológii a pôrodnictve – 1. časť: rizikové stavy vzniku trombózy v gynekológii a pôrodnictve. Interná medicína 2005; 10: 529–533.
- Ponziani FR, Zocco MA, Campanale Ch et al. Portal vein thrombosis: Insight into pathophysiology, diagnosis and treatment. World Journal of Gastroenterology 2010; 16(2): 143–155.
- Belovičová M. Sinusoidálny obštrukčný syndróm po transplantácii periférnych krvotvorných buniek – popis dvoch prípadov. Gastroenterológia pre prax 2007; 6 (2): 84–87.
- Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. Gut 2001; 48: 264–268.
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000; 31: 587–591.
- Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. Blood 2000; 96: 2364–2368.
- Hirshberg B, Shouval D, Fibach E, Friedman G, Ben-Yehuda D. Flow cytometric analysis of autonomous growth of erythroid precursors in liquid culture detects occult polycythemia vera in the Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 2000; 32: 574–578.
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. Hepatology 1999; 30: 84–89.
- Langler P, Escolano S, Valla D et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 2003; 39: 496–501.
- Murad SD, Valla DC, deGroen PC et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. Hepatology 2004; 39: 500–508.
- Szántová M. Cievne choroby pečene. Gastroenterológia pre prax 2006; 5 (1): 55–60.
- Szántová M. Diagnostické možnosti pri zobrazení portálnej vlny. Čes Radiol 1999; 53 (4): 234–240.
- deFranchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension, Jour Hepatology 2010; 53(4): 762–768.

Podporené grantom VEGA 1/0188/08.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
III. interná klinika LF UK
Nemocnica ak. L. Déřera
Univerzitná nemocnica Bratislava
Limbová 5, 833 05 Bratislava
maria.szantova@fnderera.sk

