

**Registro nazionale di pazienti con cirrosi epatica per la stima della prevalenza della  
trombosi venosa portale.**

Portal vein thrombosis Relevance On Liver cirrhosis:  
Italian Venous thrombotic Events Registry - **PRO-LIVER**

**Razionale**

La trombosi della vena porta (PVT) può complicare diverse condizioni patologiche che includono la cirrosi epatica, le neoplasie, le malattie mieloproliferative, i genotipi trombofilici, le infezioni, le malattie infiammatorie, i traumi e gli interventi chirurgici (1). La cirrosi epatica è un'importante malattia predisponente ed è responsabile di circa il 20% di tutti i casi (2). Tuttavia dati che riguardano la PVT nella cirrosi sono scarsi.

I primi studi hanno dimostrato che, in assenza di carcinoma epato-cellulare (HCC), la PVT può verificarsi in circa il 10% dei pazienti cirrotici (3,4).

La prevalenza riportata di PVT è stata largamente influenzata dal tipo di approccio diagnostico (4-28), includendo il riscontro autoptico, la chirurgia dell'ipertensione portale o il trapianto di fegato e dalla fuorviante inclusione dei pazienti con HCC in alcuni studi. Escludendo 2 studi osservazionali che riportano una molto alta (6) e molto bassa (13) prevalenza, tuttavia la maggior parte degli studi è a sostegno di una prevalenza che si attesta tra il 5 e 20% dei pazienti cirrotici. Un accurato studio su trapiantati ha documentato che nella cirrosi da variabile causa, la PVT era presente nel 15.7% dei pazienti; una percentuale più alta veniva riscontrata nei pazienti con neoplasia epatica (34.8%) mentre la cirrosi biliare primitiva (7.9%) e la colangite sclerosante (3.6%) sono meno frequentemente complicate da PVT (15).

Attualmente, l'ultrasonografia con power doppler (US-PW), con un valore predittivo negativo che si aggira intorno al 98%, è la metodica di scelta per la valutazione della PVT nei pazienti cirrotici dimostrando che la PVT può comparire nel 10-15% dei pazienti esaminati.

La PVT si sviluppa nella cirrosi a causa della stasi nella circolazione portale ma alterazioni in senso pro-coagulante ereditarie o acquisite possono favorirne la comparsa.

La PVT potrebbe anche peggiorare l'ipertensione portale pre-esistente, spesso inducendo il sanguinamento da varici o la progressione alla vena mesenterica superiore con conseguente infarto intestinale. Tuttavia a prescindere da queste complicanze acute, non è noto se la PVT asintomatica peggiora per se l'insufficienza epatica nella cirrosi. Del resto dati ultrasonografici dimostrano come la PVT nel cirrotico sia spesso una diagnosi occasionale (18,19,21,23,24,26,27).

L'associazione causale della PVT con il sanguinamento e con l'infarto intestinale suggerisce che la PVT potrebbe ridurre la sopravvivenza nella cirrosi, ma mancano dati in merito a tale problematica. Inoltre non è noto se pazienti con PVT asintomatica abbiano una sopravvivenza differente rispetto ai cirrotici senza PVT. Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per chiarire tale aspetto.

Altresì, studi prospettici sono necessari per meglio identificare i fattori di rischio che predispongono alla PVT nei pazienti cirrotici così come per chiarire la relazione tra severità della cirrosi e PVT. Tra le condizioni predisponenti, il ruolo patogenetico delle alterazioni trombofiliche congenite o acquisite dovrebbe essere valutato prospetticamente.

Mentre la scleroterapia delle varici esofagee non si associa ad un rischio particolarmente elevato di PVT (24-25) tale rischio potrebbe emergere nei soggetti con alterazioni trombofiliche congenite, sollevando il problema dello screening trombofilico pre-procedurale e dell'eventuale profilassi con eparina a basso peso molecolare nei pazienti che risultassero positivi.

L'impatto della PVT sulla storia naturale della cirrosi è ad oggi un tema dibattuto.

La PVT non solo favorisce complicanze pericolose per la vita (sanguinamento gastroenterico e trombosi mesenterica) ma potrebbe anche contribuire ad un deterioramento della funzione epatica mediante la riduzione del flusso portale. La conseguenza clinica potrebbe essere una più bassa sopravvivenza ma questa ipotesi non è mai stata provata in studi prospettici.

Ottenere tali informazioni sarebbe di cruciale importanza dal momento che l'evidenza di un'aumentata mortalità PVT correlata nella cirrosi epatica potrebbe indicare la necessità di sperimentare in tale contesto clinico farmaci anticoagulanti per migliorarne la sopravvivenza.

A tale scopo si propone di istituire un registro italiano dei pazienti affetti cirrosi epatica.

La seconda fase del progetto prevede di seguire per 2 anni i pazienti arruolati nel registro al fine di valutare se la PVT costituisca un fattore di rischio aggiuntivo per mortalità o peggioramento della storia naturale (vedi sotto) nel paziente cirrotico.

### **Obiettivo dello studio**

**Obiettivo I:** stimare la prevalenza della PVT valutata mediante US con power-doppler in una coorte di pazienti affetti da cirrosi epatica di qualsiasi eziologia e di qualsiasi severità.

**Obiettivo II:** Valutare annualmente i seguenti esiti:

- Comparsa di complicanze trombotiche (trombosi venosa profonda e portale)
- Comparsa di complicanze emorragiche digestive o di altra natura
- Mortalità globale
- Ricoveri ospedalieri per cirrosi scompensata
- Comparsa di altre complicanze cirrosi correlate (episodi di ascite refrattaria, episodi di encefalopatia epatica, comparsa o progressione di varici esofagee, comparsa di ascite o episodi di ascite refrattaria, comparsa di ittero, comparsa di epatocarcinoma, infezioni, ed in particolare comparsa di peritonite batterica spontanea, insorgenza di sindrome epato-renale, insorgenza di sindrome epato-polmonare)

### **Disegno dello studio**

Saranno coinvolti i Consigli Direttivi Regionali della Società Italiana di Medicina Interna nella creazione di un registro degli eventi trombotici venosi nei pazienti affetti da cirrosi epatica.

Il Presidente, affiancato dai Referenti Regionali del Gruppo GIS Giovani Internisti SIMI, avrà il ruolo di MONITOR coordinatore.

Ogni Responsabile dovrà coinvolgere e coordinare la maggior parte delle strutture ambulatoriali e di degenza nella quale sono seguiti i pazienti con cirrosi epatica identificando il responsabile dello studio (MONITOR Locale).

Sarà costruito un database centralizzato (e-CRF).

### **Modalità operative**

Lo studio sarà articolato in 3 fasi:

- **fase 1:** costituzione della rete: strutture ambulatoriali o reparti di degenza nei quali sono seguiti pazienti cirrotici che parteciperanno alla costituzione del Registro degli eventi trombotici venosi
- **fase 2:** attivazione del Registro e reclutamento della coorte di pazienti
- **fase 3:** follow-up programmato (2 anni) degli eventi trombotici e dell'insorgenza di altre complicanze cirrosi correlate nella coorte di pazienti arruolati

### **FASE-1: COSTITUZIONE DELLA RETE DI STRUTTURE ASSISTENZIALI CHE PARTECIPERANNO ALLA COSTITUZIONE DEL REGISTRO DEGLI EVENTI TROMBOTICI PORTALI**

Lo studio multicentrico ha come scopo la creazione di una rete/osservatorio di strutture assistenziali per il reclutamento, il monitoraggio e lo studio di pazienti cirrotici al fine di stimare la prevalenza e l'incidenza di trombosi venosa portale e l'incidenza di altre complicanze cirrosi correlate.

I requisiti per far parte del progetto saranno essenzialmente l'interesse al progetto, la condivisione di una e-CRF e la disponibilità di un medico di reparti di degenza e delle strutture ambulatoriali coinvolte ("monitor locale") che dovrà garantire il reclutamento sistematico di tutti i pazienti eleggibili, la raccolta e la codifica dei dati nella e-CRF accessibile via internet sul sito della SIMI.

La partecipazione dei diversi centri/reparti/ambulatori sarà su base volontaria.

Saranno raccolte informazioni essenziali facilmente estraibili dalle cartelle cliniche o ambulatoriali disponibili in ciascuna struttura e saranno garantiti tutti i requisiti previsti dalle normative vigenti in tema di trattamento di dati sensibili.

Il Presidente della Sezione Regionale SIMI, affiancato dai Referenti Regionali del Gruppo GIS Giovani Internisti SIMI, avrà il ruolo di MONITOR coordinatore.

## **FASE-2: ATTIVAZIONE DEL REGISTRO E RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI CIRROTICI**

Raccolte le adesioni e formalizzata la rete delle strutture si procederà al reclutamento sistematico dei pazienti.

### **Metodi**

#### **1. Selezione dei pazienti**

##### **Criteri di Eleggibilità**

Età considerata eleggibile: >18 anni

Sesso considerato eleggibile: Entrambi

**TEMPO DI RECLUTAMENTO:** 6-12 mesi dall'adesione. Verranno arruolati tutti i pazienti affetti da cirrosi epatica che giungeranno consecutivamente all'osservazione nei Reparti di degenza e negli Ambulatori dei Centri partecipanti allo studio

##### **Criteri d'inclusione**

- a. Cirrosi epatica di qualsiasi eziologia e severità (incluso HCC)
- b. Consenso Informato Scritto Firmato

##### **Criteri d'esclusione**

- a. Neoplasie extraepatiche

I pazienti che soddisfano i criteri di selezione verranno seguiti per i successivi 2 anni.

Lo studio prevede la raccolta dei seguenti dati/campioni:

- raccolta dati anamnestici con valutazione fattori di rischio per trombosi
- raccolta parametri clinici
- ecografia addome superiore con ecocolordoppler del distretto portale per verificare la presenza di PVT
- raccolta di dati inerenti l'ultima EGDS se eseguita (opzionale)
- prelievo ematochimico di routine (conservazione di un campione di plasma e di un campione di siero) (opzionale)

Tali dati dovranno essere riportati sulla "SCHEDA ARRUOLAMENTO" che dovrà essere inviata tempestivamente a centro di raccolta dati utilizzando il seguente indirizzo di posta elettronica: [simiproliver@gmail.com](mailto:simiproliver@gmail.com). (si prega di tenere copia della scheda e dei referti presso il centro di arruolamento per i 5 anni successivi l'inclusione del paziente).

### **Dimensione del campione**

Pianifichiamo di includere nello studio n=1100 pazienti. La dimensione campionaria è stata calibrata assumendo una prevalenza attesa del 18% al tempo zero, e in modo da ottenere un intervallo di confidenza al 95%, per la prevalenza al tempo zero la cui distanza dal limite fosse inferiore o uguale al 3%.

### **2. Descrizione del follow-up**

Durante tutto il follow-up andranno riportati tutti gli eventi clinici di rilievo.

Tutti i trattamenti ricevuti durante il follow-up dovranno essere registrati.

I pazienti cirrotici verranno sottoposti a controlli ambulatoriali ogni sei mesi e a controllo ecografico (ecocolor doppler del distretto portale) ogni 12 mesi.

Verranno, inoltre, registrati tutti i dati, se disponibili, relativi ad esami laboratoristici e/o strumentali eseguiti dal paziente nei mesi di FU (opzionale).

I dati da registrare sono quelli riportati nelle schede di inclusione e di follow-up mesi.

I pazienti che non si presentano al controllo di follow-up saranno contattati telefonicamente e convocati per il controllo.

Se il paziente viene perso al follow-up, dovranno essere specificate le cause.

Le cause di morte saranno riportate in dettaglio per ogni paziente.

In caso di comparsa di tumore extraepatico durante il follow-up, il paziente continuerà il follow-up come da protocollo.

Durata follow-up previsto: 2 anni.

### **FASE-3: FOLLOW-UP PROGRAMMATO (2 ANNI) DEGLI EVENTI TROMBOTICI E DELL'INSORGENZA DI ALTRE COMPLICANZE CIRROSI CORRELATE NELLA COORTE DI PAZIENTI ARRUOLATI**

Saranno valutati gli obiettivi pianificati dallo studio.

#### **Gestione del database**

La gestione del database e le analisi statistiche dei dati saranno svolte a cura della UOC di Prima Clinica Medica - Centro Aterotrombosi dell'Azienda Policlinico Umberto I di Roma Università "Sapienza" e dal "BioMedical Statistics and Clinical Epidemiology Centre" della Sapienza-Università di Roma.

#### **Studi collaterali**

Il data-base che verrà realizzato costituirà un'importante opportunità per la realizzazione di studi collaterali. Tutti i partecipanti potranno pertanto proporre obiettivi collaterali che potranno essere realizzati utilizzando piccoli protocolli specifici.

#### **Bibliografia**

1. Janssen HLA (2000) Changing perspectives in portal vein thrombosis. Scand J Gastroenterol (suppl 232):69–73
2. Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB et al (2001) Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinant of survival. Gut 49:720–724

3. Jones CA (1965) In: Bockus HL (ed) Diseases of the hepatic blood vessels, vol 3, 2nd edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 441–446
4. Hunt AH, Whittard BR (1954) Thrombosis of the portal vein in cirrhosis hepatitis. Lancet 1:281–284
5. Coomaraswamy RP, Del Guercio LRM, Miller H, State D, ElkinM (1964) Splenoportography and portal vein thrombosis in patients with cirrhosis of the liver. Surg Gynecol Obstet 118:560–566
6. Chang HP, McFadzean AJS (1965) Thrombosis and intimal thickening in the portal system in cirrhosis of the liver. J Pathol Bacteriol 89:473–480
7. Ranganathan N, Burch CE (1969) Incidence of thrombosis in portal venous stasis and hypertension. South Med J 62:302–306
8. Oka K, Tanaka K (1979) Intravascular coagulation in autopsy cases with liver disease. Thromb Haemost 42:564–570
9. Monarca A, Natangelo R, Tavani E, Azzolini V (1986) Cirrhosis and portal vein thrombosis. Gastroenterology 90:509
10. Dye WS, David D, Julian OC (1960) Successful treatment of portal vein thrombosis associated with intrahepatic obstruction. Arch Surg 80:876–882
11. Sicot C, Sakellaridis D, Rueff B, Maillard JN, Benhamou JP (1971) Portal vein thrombosis in intrahepatic block. Minn Med 54:87–90
12. Sarfeh IJ (1979) Portal vein thrombosis associated with cirrhosis. Arch Surg 114:902–905
13. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K et al (1985) Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 798 patients. Gastroenterology 89:279–286
14. Belli L, Sansalone CV, Aseni P, Romani F, Rondinara G (1986) Portal thrombosis in cirrhotics. Ann Surg 203:286–291
15. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl T (1992) The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. Hepatology 16:1195–1198
16. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR et al (1996) A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. J Surg Res 60:333–338



17. Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Girard B (1997) Portal vein thrombosis in cirrhosis with variceal hemorrhage. *J Gastr Surg* 1:123–131
18. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L (1991) Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 100:160–167
19. Violi F, Ferro D, Basili S et al (1994) Relation between lupus anticoagulant and splanchnic venous thrombosis in cirrhosis of the liver. *BMJ* 309:239–240
20. Blum U, Haag K, Rossle M et al (1995) Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 195:153–157
21. Politoske D, Ralls P, Korula J (1996) Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 41:185–190
22. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I et al (1999) Anticardiolipin antibodies in patient with liver disease. *Am J Gastroenterol* 94:2983–2987
23. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA et al (2000) Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Hepatology* 31:345–348
24. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA et al (2002) Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 34: 535–538
25. D’Amico G, De Franchis RD, and a Cooperative Study Group (2003) Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 38:599–612
26. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V et al (2004) Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 40:736–741
27. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C et al (2005) Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med* 146:238–243
28. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V et al (2005) Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 54:691–697