

İdiopatik Portal Hipertansiyon

Özlem YÖNEM¹, Yusuf BAYRAKTAR²

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İdiopatik portal hipertansiyon; non-sirotik portal hipertansiyon başlığı altında toplanan hastalıklardan biri olup adından da anlaşılacağı üzere etyolojisi bilinmemektedir.

Hastalığın tarihçesi incelendiğinde ilk kez 1962 yılında Hindistan'da otopsi serilerinde splenomegali ve siroz dışı karaciğer hastalığını içeren bir sendrom olarak bildirilmiştir (1). Aynı yıl Japon araştırmacılar cerrahi sırasında portal hipertansiyonlu hastaların hemodinamisini araştırmış ve hastaların üçte birinde siroz olmadığını ancak değişen derecelerde portal fibrozis olduğunu tespit etmiştir (2). Bu farklı klinikopatolojik sendrom Hindistan'da "Non-sirotik portal fibrozis (NSPF)" olarak isimlendirilirken Japonya'da "idiopatik portal hipertansiyon" (İPH) olarak tanımlanmıştır. 1965'de ise Mikkelsen ve ark. siroz dışı portal hipertansiyonlu hastalarda portal ven ve dalcıklarında halka tarzı kalınlaşma ve sklerozla seyreden bir sendrom bildirmiş ve bu durumu "Hepatoportal skleroz" olarak isimlendirmiştir (3).

İPH, dünyanın değişik kısımlarındaki farklı coğrafi bölgelerde epidemiyoloji, hepatik basınç gradientleri ve olası etyolojik nedenler açısından farklılıklar göstermekte olup literatürde NSPF dışında obliteratif portal venopati, benign intrahepatik portal hipertansiyon, idiopatik presinüzoidal portal hipertansiyon ve en son olarak da idiopatik non-sirotik portal hipertansiyon şeklinde de isimlendirilmiştir (4-6). Bu hastalıkların klinikopatolojik özellikleri birbirine benzemektedir ve muhtemelen de aynı hastalığın farklı spektrumdaki formlarını yansıtmaktadır. Biz bu derlemede idiopatik portal hipertansiyon tanımını kullanacağız.

EPİDEMİYOLOJİ

İdiopatik portal hipertansiyon tüm dünyada görülmekle birlikte esas olarak Asya kıtasında endemiktir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir. Prevelans oranlarındaki bölgesel farklılıkların nedeni belli değildir ancak sosyoekonomik durum, yaşam koşulları, ortalama yaşam süresi ve etnik altyapının sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Japonya'da 1970'e kadar tüm portal hipertansiyonlu vakaların %30'unu İPH oluştururken bu tarihten itibaren sıklığı giderek azalmış, 1992'de ise Japonya'dan yalnızca 11 yeni vaka bildirilmiştir (8). Hindistan'da ise 1990'lardan sonra non-sirotik portal fibrozisin azaldığı saptanmıştır. Her iki ülkede de insidansın azalmasının nedeni hijyen ve yaşam koşullarının düzelmesi olabilir. NSPF 3. ve 4. dekadındaki genç erişkinlerde saptanırken, İPH genellikle 4. ve 5. dekadlarda görülür. NSPF'de cinsiyet farkı görülmezken, İPH daha çok erkeklerde görülür (7).

ETYOPATOGENEZ

İPH'nin etyopatogenezi bilinmemektedir ancak birtakım varsayımlar mevcuttur. Oluşan hasar ağırlıklı olarak kendisini presinüzoidal bölgede göstermektedir.

A. Tekrarlayan Enfeksiyonlar

İntestinal kaynaklı antijenemiye kronik maruziyet; portal pyemi ve pyleflebite neden olup neticede vasküler endotelial hasar, mikrotromboz, küçük ve orta çaplı portal ven dalcıklarında skleroz ve tıkanıklıkla sonuçlanabilir. Tüm bu patolo-

jik değişiklikleri takiben de İPH gelişebilir (9). Hindistan'da bu kadar yüksek oranda İPH saptanması abdominal ve intestinal enfeksiyonların prevelansının yüksek olmasına atfedilmektedir (10). Hayvan çalışmalarında tavşanların portal sistemine tekrarlayan E. coli enjeksiyonu uygulanmasının siroz dışı portal hipertansiyon gelişimi ile sonuçlanması da bu hipotezi desteklemektedir (11).

B. HIV Enfeksiyonu

Hepatoportal sklerozu olan HIV'le enfekte hastalarda varis kanaması gözlenmiştir (12). Bu konudaki patogenezi açık değildir ancak yüksek derecede aktif antiretroviral tedavinin karaciğer mikrodamar yapısına etkisi veya insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun direkt etkisi suçlanmaktadır. Bir çalışmada uzun dönem didanosin maruziyetinin NSPF gelişimi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (13).

C. İmmunolojik Bozukluklar

NSPF'de immunolojik bozukluklar olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Nayyar ve ark. NSPF'li hastalarda T4/T8 lenfosit oranının arttığını saptadı (14). İPH'lı hastalarda vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörü 1 ve 2'nin de arttığı saptanmıştır. TNF'nin fibrotik reaksiyonun oluşumu ve idamesi için önemli bir sitokin olması, İPH'de gözlenen portal ven etrafındaki fibrozisi açıklayabilir. Ayrıca TNF, VCAM-1' in upregülasyonuna da neden olmaktadır (15). Ancak tüm bu immünolojik anormalliklerin İPH'nın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir.

İPH'lı Japon kadınlarının %65'inde anti-DNA otoantikor pozitif olarak bulunmuştur (16). Ayrıca mikst konnektif doku hastalığı (6 vaka), sistemik skleroz (20 vaka) ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda da İPH birlikteliği saptanmıştır (17-19). Ek olarak bir Japon araştırmasında hipergamaglobulinemi en sık saptanan otoimmün disfonksiyon bulgusu iken kronik tirodit ise İPH'lı hastalarda en yüksek oranda saptanan otoimmün hastalık olarak bulunmuştur (16). Ancak bu hastalıklarla İPH'nın birlikteliğinin rastlantısal olup olmadığı konusu açık değildir.

D. Genetik Yatkınlık

Literatürde İPH konusunda yapılmış genetik çalışmalar kısıtlıdır. 1987'de Sarin ve ark İPH'sı olan Hintli hastaların aile üyelerinde HLA DR3 oranının arttığını saptadı (20).

E. Tromboz

İPH'daki en tartışmalı konu portal ven trombozunun İPH patogenezinde rolü olup olmadığıdır. Okuda'nın daha önce de belirttiğine ek olarak İPH Japon Araştırma Komitesi 1) İPH'nın sinsi başlangıcı, 2) İPH'da splenik kan akımının artması (portal ven trombozunda splenik kan akımının azalması beklenir), 3) Tüm İPH hastalarında trombofilinin arttığına dair yeterli veri olmaması, 4) İPH'lı vakaların otopsislerinde %2-3 gibi düşük bir oranda portal ven trombozu tespit edilmesi gibi gerekçelerle tromboz teorisine karşı çıkmaktadır (10). Bayraktar ve ark. ise tromboz teorisinin tekrarlayan mikrotrombozlar şeklinde tekrar yorumlanması gerektiğini düşünmektedir. Şöyle ki portal venin küçük intrahepatik dalcıklarındaki klinik olarak tespit edilemeyen mikrotrombozlar periportal fibrozis benzeri yeniden yapılanmayla neticelenebilir (21).

Bunu destekler tarzda Batı'dan yapılan 28 vakalık bir İPH çalışmasında %50 hastada farklı protrombotik bozukluklar saptanmıştır. Bu hastaların 13'ünde ortalama 7.6 yıllık (1-21yıl) izlem sürecinin sonunda portal ven trombozu gelişmiştir. Neticede protrombotik durumu olan hastalarda antikoagulan tedavi kullanılması önerilmiştir (22). Benzer şekilde Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hepatoportal sklerozlu 34 hastanın 5 yıllık izlemi sonucunda %20 vakada portal ven trombozu gelişmiştir (23).

F. Kimyasal ajanlar

Arsenik ve vinil-klorür monomerlerine kronik maruziyetin İPH gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak İPH'lı hastaların çoğunun öyküsünde bu kimyasallar yoktur. Bazı ilaçlar da İPH'yı taklit eden klinikopatolojik bulgulara neden olabilir. Bunlar arasında A vitamini toksisitesi, metotreksat ve 6-merkaptopürin sayılabilir (24).

KLİNİK BULGULAR

İPH'da portal hipertansiyon bulunmasına rağmen tipik olarak karaciğer rezervi korunmuştur. En sık görülen klinik bulgu varis kanaması olup karaciğer fonksiyonları iyi olduğu için genellikle iyi tolere edilir.

Sarılık, asit ve ensefalopati oldukça nadir olup yalnızca hastalığın ileri evrelerinde veya bir gastrointestinal kanama epizodundan sonra görülürler. İPH'lı hastalarda karaciğer naklinden fayda gören hepatopulmoner sendrom olguları da tanımlanmıştır (25).

Fizik muayenede vakaların %95'inden fazlasında masif splenomegali mevcuttur. %15 vakada yüzeysel abdominal venlerde dilatasyon saptanırken, %50 vakada hepatomegali görülmüştür (26).

Hipersplenizme ikincil olarak anemi, lökopeni ve trombositopeniye sıkça rastlanır. Klinik olarak bakıldığında Hindistan'daki İPH popülasyonunun Japonya ve Batı'dakilerle kıyaslandığında daha kronik ve ileri dönemde, şiddetli seyirli vakalardan oluştuğu görülmektedir.

TANI

Hastalığın sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde tanı konulması nispeten kolaydır. Masif splenomegali ve varis kanaması olan olgularda kronik karaciğer hastalığı bulgularının olmayışı İPH şüphesi doğurur. Japonya ve Batı'da ise bu hastalar doktorun karşısına birkaç dekad sonra anemi, splenomegali ve varis kanaması ile gelir.

2007'de derlenen APASL (Asian Pacific Association for the Study of Liver) önerilerine göre İPH tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir (7).

Tablo 1'deki tanı kriterlerinden de anlaşılacağı üzere tanı için klinikle birlikte görüntüleme yöntemleri [Doppler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya magnetik rezonans görüntüleme anjiyografi] ve karaciğer biyopsisi gerekmektedir. Resim 1'de İPH'lı bir hastanın patent ancak dilate splenoportal aksı görülmektedir.

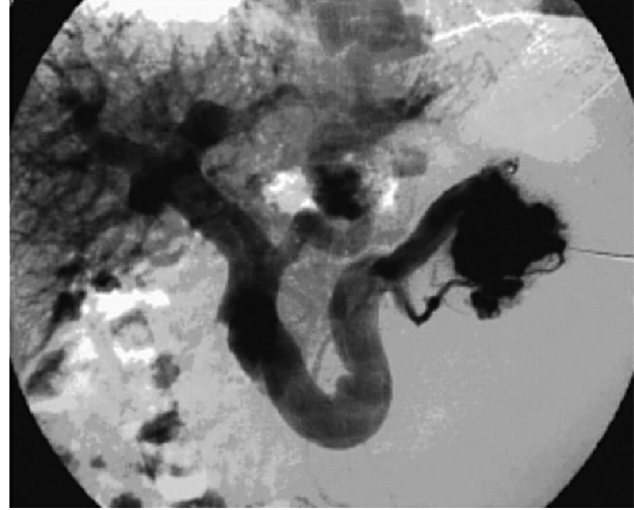
Tablo 1. 2007'de derlenen APASL önerilerine göre idiopatik portal hipertansiyon tanı kriterleri

ANA KRİTERLER

- Orta-ağır splenomegali varlığı
- Doppler USG'de splenoportal aks ve hepatik venlerin patent olması
- Normal veya normale yakın karaciğer fonksiyonları
- Normal veya normale yakın hepatik venöz basınç gradienti
- Karaciğerde histolojik olarak siroz ya da parankimal hasar olmaması

DIĞER ÖZELLİKLER

- Kronik karaciğer hastalığı bulgularının olmayışı
- Geçici asit dışında varis kanaması sonrasında dekompanzasyon olmaması
- Hepatit B ve C virüs belirteçlerinin negatif olması
- Etyolojisi belli bir karaciğer hastalığının olmaması
- USG veya diğer görüntüleme yöntemlerinde dilate ve kalınlaşmış portal ven ile periportal hiperekoik alanların bulunması



Resim 1. Patent ancak dilate splenoportal aks

PATOLOJİ

Karaciğer biyopsisinde karaciğer yüzeyi çoğunlukla makroskopik olarak normaldir ancak %10-15 vakada karaciğer yüzeyine sınırlı nodülerite saptanabilir (8). Portal ven ve dallarının duvarları skleroze olup, belirgin görünebilir. Otopsi örneklerinde küçük ve orta çaplı portal ven dallarında tromboz saptanabilir (27).

Klinik açıdan bakıldığında karaciğer biyopsisinin temelde yapılaş nedeni siroz ve diğer portal hipertansiyon yapan nedenleri dışlamaktır. Portal hipertansiyona ek olarak, portal ven radyolojik olarak açıksa ve karaciğer biyopsisi de normale İPH en olası tanıdır.

Karaciğer biyopsisi tamamen normal olabileceği gibi özellikle otopsi olgularında olmak üzere morfolojik değişiklikler de saptanabilir. Bu değişikliklerin ortak paydası obliteratif venopatidir ve intrahepatik portal perfüzyonu bozup parankimal atrofiye neden olabilir. Obliteratif portal venopatinin tipik bulguları portal ven duvarında irregüler skleroz, portal yapının fibrozisi, küçük portal venüllerin obliterasyonu, portal basınç artışına ikincil sinüzoidlerde genişleme ve yeni aberran damar oluşumudur (5). Daha nadir bulgular ise psödonodüller, piecemeal nekroz ve rejeneratif aktivitedir (27).

2001'de Nakanuma İPH için 4 evreli karaciğer büyüklüğü, subkapsüler parankimal atrofi ve portal ven trombozu varlığına dayanan bir sınıflandırma geliştirdi. Bu sınıflamaya göre yalnızca en ileri evre olan evre 4'de portal ven trombozu mevcuttur ve kötü prognozla ilişkilidir (28).

Tablo 2. İPH'nin siroz ve ekstrahepatik portal ven trombozu (EHPVT) ile ayırıcı tanısı

	İPH	Siroz	EHPVT
Ortalama yaş (yıl)	28	40	10
Asit	Yok/Kanama sonrası geçici	+’den +++’e kadar	Yok/Kanama sonrası geçici
Ensefalopati	-	Var	-
Sarılık	-	Var	-
Makroskopik olarak karaciğer	Normal/nadiren irregüler	Büzülmüş, nodüler	Normal/küçük
Mikroskopik olarak karaciğer	Normal/portal fibrozis	Nekroz/rejenerasyon	Normal
USG/Splenoportografi	Normal splenoportal aks, periportal fibrozis Ancak ileri evrede portal ven trombozu	Portal ve splenik ven dilate olmakla birlikte genellikle patent	Portal/splenik ven trombozu

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda başta özellikle siroz ve ekstrahepatik portal ven trombozu olmak üzere pre- intra- ve postsinüzoidal portal hipertansiyon yapan tüm nedenler dışlanmalıdır. Tablo 2’de İPH’nin ayırıcı tanıda özellikle ekarte edilmesi gereken siroz ve ekstrahepatik portal ven trombozu ile karşılaştırılması verilmiştir.

TEDAVİ

Tüm İPH hastaları üst gastrointestinal endoskopik incelemeden geçirilmelidir. Çünkü tedavinin ana amacı varis kanamalarının tedavi ve önlenmesidir. Sirotik hastalara uygulanan varis kanaması prensipleri İPH için de geçerlidir. Bunlar akut kanamada vazoaaktif ilaçlarla farmakolojik tedavi, kanamanın erken endoskopik kontrolü, dikkatli kan ürünü transfüzyonu ve profilaktik antibiyotik kullanımını içerir (29).

Varis Kanaması İçin Primer Profilaksi

2007’ de toplanan APASL NSPF/İPH çalışma grubu mevcut verileri 1’den 5’e (5 en zayıf) ve öneri derecelerini A’dan D’ye kadar (D en zayıf) sıraladı. Buna göre, büyük varisler için bant ligasyonu önerilmektedir (5, D). Çapı 2 cm’in üzerindeki gastrik varisler içinse balonla tıkanmış retrograd transvenöz obliterasyon (BRTO) bir seçenektir (5, D) (7).

Varis Kanaması İçin Sekonder Profilaksi

Bu konuda yapılan tek kontrollü çalışmada tekrar kanamanın önlenmesinde endoskopik bant ligasyonunun beta blokörlerden üstün olmadığı gösterilmiştir (30). Vaka raporları şeklinde splenik embolizasyon, perkütan transhepatik obliterasyon ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanan vakalar mevcuttur (31).

Endoskopik tedaviye yanıt vermeyen olgularda şant cerrahisi bir alternatif olabilir ancak TIPS’den sonra yapıma oranı dramatik olarak azalmıştır.

Semptomatik hipersplenizmi olanlarda (spontan kanama epizodları, ağır transfüzyon gerektiren anemi veya tekrarlayan splenik enfarktlar) splenektomi gerekebilir (9).

PROGNOZ

Karaciğer fonksiyonları korunduğu için İPH’lı hastaların prognozu aynı düzeyde portal hipertansiyonu olan sirotik hastalara göre daha iyidir. Ancak bir grup İPH’lı hasta progresyon göstererek karaciğer nakli gerektiren hepatik yetmezliğe ilerleyebilir (32).

SONUÇ

- Endoskopide varis saptanması siroz tanısı koydurmaz.
- Klinik olarak orta/masif splenomegali ve varis kanaması olan olgularda kronik karaciğer hastalığı fizik muayene bulgularının olmayışı İPH şüphesi doğurur. Portal hipertansiyona ek olarak, portal ven radyolojik olarak açıksa ve karaciğer biyopsisi de normale İPH en olası tanıdır.
- İPH’da karaciğer rezervi sirozun aksine korunmuştur. Prognozu bu nedenle iyidir. İleri evre vakalar hariç karaciğer nakli gerekmez.
- Hastalığın etyopatogenezi multifaktöriyeldir ve hastalığın önlenmesi bu yönde yapılacak gelecek çalışmalarla aydınlatılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ramalingaswami V, Wig KL, Sama SK. Cirrhosis of the liver in northern India. A clinicopathologic study. *Arch Intern Med* 1962;110:350-8.
2. Imanaga H, Yamamoto S, Kuroyanagi Y. Surgical treatment of portal hypertension according to state of intrahepatic circulation. *Ann Surg* 1962;155:42-50.
3. Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, et al. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg* 1965;162:602-20.
4. Levison DA, Kingham JG, Dawson AM, Stansfeld AG. Slow cirrhosis--or no cirrhosis? a lesion causing benign intrahepatic portal hypertension. *J Pathol* 1982;137:253-72.
5. Nayak NC, Ramalingaswami V. Obliterative portal venopathy of the liver. Associated with so-called idiopathic portal hypertension or tropical splenomegaly. *Arch Pathol* 1969;87:359-69.
6. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071-81. Epub 2011 Jul 21.
7. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, et al; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatology* 2007;45:1398-413.
8. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:526-34.
9. Sarin SK, Aggarwal SR. Idiopathic portal hypertension. *Digestion* 1998;59:420-3.
10. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension: why is it so common in India? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1-5.
11. Kono K, Ohnishi K, Omata M, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterology* 1988;94:787-96.
12. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2536-40.
13. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-35.
14. Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, et al. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:554-9.
15. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1995;96:250-9.
16. Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, et al. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology* 1993;40:163-6.
17. Rai T, Ohira H, Fukaya E, et al. A case of merged idiopathic portal hypertension in course of mixed connective tissue disease. *Hepatology* 2004;30:51-5.
18. Takagi K, Nishio S, Akimoto K, et al. A case of systemic sclerosis complicated by idiopathic portal hypertension: case report and literature review. *Mod Rheumatol* 2006;16: 183-7.
19. Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol* 2000;35: 235-9.
20. Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1130-3.
21. Harmanci O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007;13:1906-11.
22. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275-80.
23. Köksal AS, Köklü S, Ibiş M, et al. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3493-8.
24. Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Gut* 1989;30:406-15.
25. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988;29:129-31.
26. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6-16.
27. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002;22:59-72.
28. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, Katayanagi K. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract* 2001;197:65-76.
29. de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
30. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-45.
31. Hirota S, Ichikawa S, Matsumoto S, et al. Interventional radiologic treatment for idiopathic portal hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:311-4.
32. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytioglou P, et al. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:607-14.