

Schwierige Diagnosestellung

Portale Hypertension und ihre Tücken

Dr. med. Flavien Javet^a, Dr. med. Christian Juillet^a, Prof. Dr. med. Dr. phil. Andrea De Gottardi^b

^a Département de médecine interne, Réseau Hospitalier Neuchâtelois, Neuchâtel; ^b Gastroenterologia ed Epatologia, Ente Ospedaliero Cantonale; Bellinzona

Fallbeschreibung

Bei einem 66-jährigen Patienten mit Colitis ulcerosa, die seit 10 Jahren mit Azathioprin behandelt wird, tritt eine erste Episode von oberer gastrointestinaler Blutung auf. Die Gastroskopie ergibt Ösophagusvarizen im Stadium 2. In der Folge zeigt die Abdomensonographie indirekte Anzeichen von portaler Hypertension (Splenomegalie; keine Lebervenen- oder Pfortaderthrombose; Leberdysmorphie). Die ätiologische Abklärung einer möglichen Zirrhose verläuft negativ.

Frage 1: Welche dieser Zusatzuntersuchungen ist nicht geeignet, um die Diagnose einer Zirrhose zu untermauern?

- a) Triphasische Leber-Computertomographie (-CT)
- b) Transiente Elastographie (Fibroscan®)
- c) Ultraschall-Elastometrie
- d) Elastometrie mittels Magnetresonanztomographie (MRT)
- e) Leberbiopsie

Durch Elastometrie kann das Ausmass der Fibrose und somit der Zirrhose nichtinvasiv untersucht werden. Die Diagnoseleistung der verschiedenen Elastometrie-Verfahren ist ähnlich, die Elastometrie mittels MRT steht allerdings nicht routinemässig zur Verfügung. Die Biopsie ermöglicht eine histologische Diagnose der Zirrhose und bleibt die Referenzmethode. Die CT hingegen ermöglicht eine morphologische Untersuchung und das Aufspüren von Tumorerkrankungen, aber nicht die Diagnose einer Zirrhose.

Bei unserem Patienten ergibt die transiente Elastographie einen Wert von 7 kPa.

Frage 2: Welches Kriterium muss angesichts einer intrahepatischen portalen Hypertension nichtzirrhotischen Ursprungs noch erfüllt sein, um die Diagnose zu bestätigen?

- a) Ausschluss einer Virushepatitis
- b) Ausschluss einer Pfortaderthrombose
- c) Ausschluss einer Zirrhose mittels Leberbiopsie
- d) Ausschluss einer Sarkoidose
- e) Alle

Durch die Untersuchungen auf Virushepatitis und Sarkoidose können mögliche Zirrhoseursachen erkannt werden. Eine Pfortaderthrombose führt zu einer por-

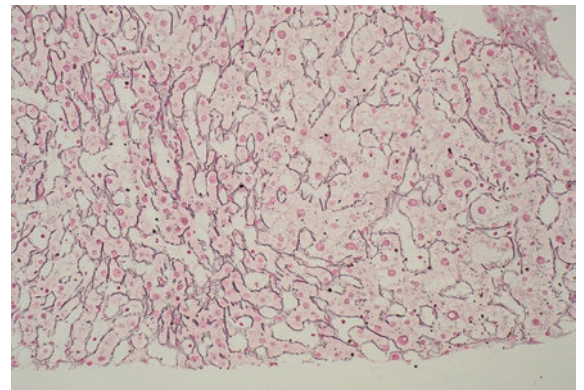


Abbildung 1: Transjuguläre Leberbiopsie (Retikulinfärbung, 200-fache Vergrößerung): Lebergewebe mit sinusoidaler Erweiterung, vereinbar mit nodulärer regenerativer Hyperplasie.

talem Hypertension, kann sich aber sowohl im Falle einer Zirrhose als auch einer nichtzirrhotischen portalen Hypertension entwickeln. Die Leberbiopsie wiederum ermöglicht den Ausschluss einer Zirrhose und kann Hinweise auf die Diagnose liefern. Bei unserem Patienten weist sie nicht auf eine Zirrhose hin, aber auf eine noduläre regenerative Hyperplasie (Abb. 1). Die Diagnose einer nichtzirrhotischen, idiopathischen portalen Hypertension wird gestellt.

Frage 3: Welches klinische Anzeichen findet sich typischerweise nicht, nachdem eine nichtzirrhotische, idiopathische portale Hypertension diagnostiziert wurde?

- a) Caput medusae am Abdomen
- b) Ösophagusvarizen
- c) Naevus araneus
- d) Splenomegalie
- e) Aszites

Da die Leberfunktion bei nichtzirrhotischer, idiopathischer portaler Hypertension anders als bei Zirrhose erhalten bleibt, ist bei der klinischen Untersuchung normalerweise kein Naevus araneus festzustellen. Dagegen können klinische Anzeichen portaler Hypertension wie Caput medusae, Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie beobachtet werden.



Flavien Javet

Frage 4: Welche Ursachen kann die noduläre regenerative Hyperplasie haben?

- a) Medikamente
- b) Entzündliche Darmerkrankung
- c) Infektion
- d) Thrombogener Zustand
- e) Alle

Alle genannten Ursachen können zu nodulärer regenerativer Hyperplasie führen. Über deren Ätiologie und pathophysiologische Mechanismen ist weiterhin wenig bekannt. Bei diesem Patienten ist die Langzeitbehandlung mit Azathioprin die wahrscheinlichste Ursache, auch wenn eine Beteiligung der Colitis ulcerosa nicht auszuschliessen ist. Ein Entzündungszustand im Gastrointestinaltrakt kann die Entwicklung einer nodulären regenerativen Hyperplasie begünstigen (siehe unten).

Frage 5: Welche Komplikation ist nicht mit einer nichtzirrhotischen, idiopathischen portalen Hypertension verbunden?

- a) Aszites
- b) Enzephalopathie
- c) Ösophagusvarizen
- d) Leberzellkarzinom
- e) Pfortaderthrombose

Die Komplikationen der nichtzirrhotischen, idiopathischen portalen Hypertension hängen vom Ausmass der Erhöhung des portalvenösen Drucks ab. Das Leberzellkarzinomrisiko ist nicht erhöht. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Pfortaderthrombose wird allerdings empfohlen, sich halbjährlich einer Ultraschalluntersuchung zu unterziehen.

Bei unserem Patienten werden die Varizen mittels Gummibandligatur behandelt, ausserdem wird eine Carvedilol-Therapie begonnen. In der Folge entwickelt sich ein refraktärer Aszites, der eine wöchentliche Parazentese erfordert. Daraufhin wird ein transjugulärer intrahepatischer Shunt angelegt, der allerdings auf-

grund einer anhaltenden hepatischen Enzephalopathie geschlossen werden muss.

Diskussion

Am häufigsten manifestiert sich die nichtzirrhotische, idiopathische portale Hypertension zunächst durch Varizenblutungen (66%). Bis zu 58% der Betroffenen sind indes asymptomatisch. Leberwerte und -funktion sind wenig oder gar nicht gestört und in vielen Fällen ist eine Thrombozytopenie mit Splenomegalie zu beobachten (53% der asymptomatischen Patientinnen und Patienten) [1].

Das Problem der nichtzirrhotischen, idiopathischen portalen Hypertension ist die schwierige Diagnosestellung. Aufgrund des Fehlens typischer klinischer und radiologischer Anzeichen ist sie bei portaler Hypertension ohne prä- oder posthepatische Ursache vor allem eine Ausschlussdiagnose. Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die Ursachen portaler Hypertension je nach Lokalisation der Gefässläsion.

Die 2015 veröffentlichten Kriterien der «European Association for the Study of the Liver» (EASL) sehen die Präsenz mindestens eines klinischen Anzeichens portaler Hypertension vor sowie den Ausschluss einer Zirrhose mittels Biopsie und möglicher Ursachen von Zirrhose und portaler Hypertension wie Hepatitis, Hämochromatose, Sarkoidose und Schistosomiasis [2].

Möglicherweise sind diese Kriterien jedoch zu restriktiv, da vaskuläre Veränderungen (siehe unten) schon vor der Entwicklung der portalen Hypertension beobachtet werden und auch bei Krankheiten wie Hepatitis C oder bei Zirrhoserisikofaktoren auftreten können. Folglich wurde die präzisere Bezeichnung «*portosinusoidale Gefässerkrankung*» vorgeschlagen [3].

Die bildgebenden Verfahren spielen eine begrenzte Rolle und sind unspezifisch. Die üblichen Anzeichen können die gleichen wie bei einer Zirrhose sein (dysmorphe, mikronoduläre, buckelige Leber). Mit Einfüh-

Tabelle 1: Ursachen portaler Hypertension je nach Lokalisation des Gefässbefalls [6].

Prähepatisch	Intrahepatisch			Posthepatisch
	Präsinusoidal	Sinusoidal	Postsinusoidal	
– Pfortaderthrombose	– Schistosomiasis	– Zirrhose (jeglicher Ursache)	– Lebervenenverschlusskrankheit	– Budd-Chiari-Syndrom
– Milzvenenthrombose	– Sarkoidose	– Hepatitis (viral, alkoholisch, medikamentös, toxisch, metabolisch)	– Phlebosklerose	– Rechtsherzinsuffizienz
– Arterioportale Fistel	– Primär biliäre Zirrhose	– Nichtalkoholische Steatohepatitis	– Granulomatöse Phlebitis	– Pericarditis constrictiva
– Splenomegalie	– Sklerosierende Cholangitis	– Amyloidose	– Angiosarkom	
	– Autoimmunchoangiopathie	– Mastozytose	– Hämangioendotheliom	
	– Nichtzirrhotische, idiopathische portale Hypertension	– Morbus Gaucher		
	– Tumoraler Pfortaderverschluss	– Viszerale Leishmaniose		
	– Polyzystische Lebererkrankung			
	– Kongenitale Leberfibrose			
	– Peliosis hepatis			

rung der Elastometrie sollte ein ungewöhnlich niedriger Lebermesswert bei gleichzeitiger Präsenz klinischer Anzeichen portaler Hypertension dazu Anlass geben, die Diagnose Zirrhose zu hinterfragen und eine Biopsie durchzuführen. Die Messung der Milzsteifigkeit im Falle von Splenomegalie kann das Vorliegen einer portalen Hypertension auf nichtinvasive Weise bestätigen, auch wenn diese Methode noch nicht validiert ist [4].

Das histologische Hauptcharakteristikum ist eine obliterierende Vaskulopathie der distalen Pfortaderäste mit periportal und perisinusoidaler Fibrose. Damit assoziiert sind zahlreiche hyperplastische oder atrophische, nicht durch Fibrose voneinander abgegrenzte Regeneratknoten (noduläre regenerative Hyperplasie), im Gegensatz zur Zirrhose [5] (Abb. 1).

Im Hinblick auf die Ätiologie gab die höhere Prävalenz in sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerungsgruppen Anlass zur Vermutung, dass ein Zusammenhang mit Infektions- oder Entzündungskrankheiten des Gastrointestinaltrakts besteht. Tiermodelle, bei denen man *Escherichia coli* in das Portalgefässsystem von Kaninchen injizierte, bestärkten diese Vermutung [6]. Ein thrombogener Zustand, der über die genannten Mechanismen durch anormale Expression des Von-Willebrand-Faktors in den Lebersinusoiden induziert ist, könnte die Pathophysiologie der nichtzirrhotischen, idiopathischen portalen Hypertension ebenfalls erklären. Bestimmte Immunsuppressiva wie Azathioprin sind mit der Erkrankung assoziiert. Wenn die Assoziation eindeutig ist [7], könnte die Kausalität im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, die die Behandlung erfordert. Ebenso besteht eine Assoziation mit dem HI-Virus, entweder durch dessen immunsupprimierende Wirkung, eine direkte Toxizität oder die Behandlung mit Didanosin [5].

Angesichts der geringen Prävalenz erfordert die Versorgung von Personen mit nichtzirrhotischer, idiopathischer portaler Hypertension die Konsultation von Expertinnen und Experten. Versorgung und Behandlung sind gleich wie bei einer Zirrhose, mit Ausnahme der Abklärungen hinsichtlich eines hepatozellulären Karzinoms, die durch jene bezüglich einer Pfortaderthrombose ersetzt werden. Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 69 Patientinnen und Patienten untermauern diesen Ansatz, wobei die Mortalität vergleichbar war mit jener von Personen mit Zirrhose, die gemäss den Empfehlungen versorgt wurden: Die Überlebensrate nach 10 Jahren ohne Transplantation betrug 82% [1].

In den meisten Fällen ist die Prognose gut, sofern die Leberfunktion erhalten ist. Die Komplikationen stehen in Verbindung mit der Erhöhung des portalvenösen Drucks. Bei dieser Krankheit unterschätzt der Lebervenendruckgradient den Wert des Druckes in der Pfortader. Liegen eindeutig Komplikationen von portaler Hypertension vor, können ein leicht erhöhter Gradient (<10 mm Hg in rund 30% der Fälle) [5] und bei der Leber-Venographie beobachtete Venenkollaterale ein Diagnosehinweis sein. Letztere können sich durch Varizenblutungen manifestieren (42%). Seltener kommt ein Aszites vor (26%), der oftmals durch Bekämpfung der auslösenden Faktoren oder durch Diuretika wirksam behandelt werden kann (89%). Bei erhaltener Leberfunktion tritt nach einem transjugulären intrahepatischen Shunt seltener eine Enzephalopathie als Komplikation auf als im Falle einer Zirrhose.

Eine weitere Komplikation ist die Pfortaderthrombose (36%), die häufiger als bei einer Zirrhose auftritt. Darum wird empfohlen, sich halbjährlich einer Ultraschalluntersuchung zu unterziehen [2]; in 53% der Fälle ermöglicht die Antikoagulation eine teilweise oder vollständige Rekanalisation [1]. Eine prophylaktische Antikoagulation wird derzeit nicht empfohlen. Vorhersagefaktoren einer schlechten Prognose scheinen die Präsenz eines Aszites zum Diagnosezeitpunkt und schwere Begleitkrankheiten zu sein. In seltenen Fällen kann eine Lebertransplantation nötig sein.

Verdankung

Wir danken Dr. Vilma Salvatori Chappuis (ADMED Pathologie, Neuchâtel) für die histologische Abbildung.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology*. 2014;59(6):2276–85.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179–202.
- 3 De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:399–411.
- 4 Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol*. 2017;67(2):399–411.
- 5 Goel A, Elias JE, Eapen CE, Ramakrishna B, Elias E. Idiopathic Non-Cirrhotic Intrahepatic Portal Hypertension (NCIPH) – Newer Insights into Pathogenesis and Emerging Newer Treatment Options. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(3):247–56.
- 6 Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension – diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014;60(2):421–41.
- 7 Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut*. 2007;56(10):1404–9.

Korrespondenz:
Dr. med. Flavien Javet
Médecins de Famille
de la Grande Béroche
Rue du Temple 4
CH-2022 Bevaix
flavien.javet[at]hin.ch

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: c. Frage 3: c. Frage 4: e. Frage 5: d.