



**A.I.S.F.**

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO**

**LINEE GUIDA A.I.S.F.  
PER L'IPERTENSIONE PORTALE**

**(Aggiornamento 2006)**

A cura dalla Commissione  
**“Ipertensione Portale”**  
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)

*Finito di stampare Febbraio 2006*

## SOMMARIO DELLE LINEE-GUIDA PER LA PRATICA CLINICA

### Linee-guida per la pratica clinica

#### VALUTAZIONE CRITICA DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE

##### Ecografia ed eco-Doppler

- *L'esame ecografico viene eseguito in tutti i pazienti al primo riscontro di epatopatia cronica.*
- *Ai fini della valutazione dell'ipertensione portale, l'esaminatore deve ricercare almeno la pervietà della vena porta, la presenza di circoli collaterali o di ascite, e misurare il calibro della vena porta, le dimensioni della milza, la velocità del flusso portale.*
- *Le evidenze attuali non consentono di proporre gli indici Doppler della vena porta o degli altri vasi splanchnici quali elementi utili a modificare l'iter diagnostico-terapeutico in questi pazienti.*
- *I controlli ecografici vanno modulati sulla base della gravità della patologia riscontrata e delle condizioni del paziente, ivi incluse le possibili scelte terapeutiche.*
- *Il monitoraggio dello stato di ipertensione portale di per sé non richiede controlli ecografici in tempi medio-brevi, ma l'indicazione all'indagine ecografica può essere costituita dalla ricerca di altre patologie frequentemente associate all'ipertensione portale, alle cui linee-guida si rimanda.*

##### Endoscopia digestiva

- *La valutazione di primo livello di un paziente con sospetta ipertensione portale deve comprendere un'endoscopia digestiva superiore.*
- *L'esame endoscopico è utile per:*
  - *confermare il sospetto di ipertensione portale;*
  - *valutare il rischio di emorragia digestiva (dimensioni, segni rossi)*
  - *definire la sorgente di un'emorragia digestiva (visione di una lesione sanguinante, di un tappo di fibrina, o presenza di una unica lesione potenzialmente responsabile).*
- *Le linee-guida relative al monitoraggio endoscopico del rischio di sanguinamento sono riportate nel paragrafo sulla profilassi del primo sanguinamento.*
- *L'esame endoscopico deve essere refertato usando terminologie riconosciute e validate.*

##### Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) con cateterismo delle vene sovraepatiche

- *Benché la misurazione dell' HVPG sia il gold standard per la diagnosi di ipertensione portale nelle condizioni di ipertensione portale sinusoidale o post-sinusoidale (come nella cirrosi), le evidenze attuali non consentono di porre indicazioni tassative all'impiego dell' HVPG nella pratica clinica.*
- 5D
- *La valutazione della risposta alla terapia medica è il campo nel quale emerge più chiaramente l'utilità della metodica. Una riduzione del HVPG sotto i 12 mmHg o di almeno il 20% rispetto al valore di base in corso di terapia cronica costituisce un eccellente criterio predittivo di efficacia della terapia medica con beta-bloccanti o con beta-bloccanti più vasodilatatori.*

1A

- Il trattamento "a la carte", cioè basato sulla risposta emodinamica in termini di HVPG, deve essere ulteriormente valutato in studi clinici prima di essere proposto nella pratica clinica. 5D
- Inoltre, la commissione ritiene che nei protocolli di ricerca l'efficacia di nuovi trattamenti farmacologici che agiscano attraverso la riduzione della pressione portale dovrebbe essere sempre valutata attraverso la misurazione dell'HVPG. 5D

### Altre metodiche

- L'angiografia è indicata nella valutazione preoperatoria dei pazienti con ipertensione portale, se le indagini meno invasive non hanno fornito sufficienti informazioni. 5D
- Le altre metodiche (Eco-Endoscopia, Tecniche scintigrafiche, Misurazione del flusso della vena azigos, Misurazione della pressione varicosa) hanno una limitata utilità clinica diretta, e trovano il loro spazio prevalentemente in protocolli di ricerca. 5D

## ASPETTI TERAPEUTICI: VARICI ESOFAGEE

### Profilassi del primo sanguinamento

- I pazienti cirrotici devono essere sottoposti a screening endoscopico per valutare la presenza ed i caratteri delle varici esofago-gastriche, e il loro rischio di sanguinamento. 5D
- I pazienti senza varici dovrebbero ripetere l'endoscopia ogni due-tre anni.
- I pazienti con varici di piccole dimensioni dovrebbero ripetere l'endoscopia ogni uno-due anni fino al momento in cui viene avviata la profilassi del sanguinamento. 4 C
- I pazienti con varici piccole possono essere trattati con beta-bloccanti non-selettivi per prevenire la progressione delle varici ed il loro sanguinamento, ma l'evidenza da RCT non è definitiva. 1bB
- I pazienti con varici di dimensioni medie o grosse devono essere sottoposti a profilassi: i beta-bloccanti non selettivi e la legatura endoscopica sono opzioni equivalenti. 1aA
- Non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'associazione beta-bloccanti con isosorbide-mononitrato o con antialdosteronici. 1bA
- La legatura potrebbe essere offerta per i pazienti con varici medie o grosse e controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti, ma al momento non vi sono dati sufficienti per valutarne l'efficacia in questo specifico contesto. 5D.
- L'Isosorbide mononitrato in monoterapia e la sclerosi profilattica endoscopica non sono indicate nella pratica clinica. 1aA

### Trattamento dell'emorragia acuta

- Il sanguinamento digestivo superiore in un paziente con (o con il sospetto di) cirrosi epatica dovrebbe essere trattato con un farmaco vasoattivo appena possibile (1a, A), anche prima dell'arrivo in ospedale (1b,A). Possono essere impiegati glipressina, somatostatina o octreotide (1a,A).
- La terapia farmacologica dovrebbe essere protratta per 2-5 giorni anche se viene eseguita una terapia endoscopica (5,D)
- Trasfusioni di emazie concentrate (o sangue intero) dovrebbero essere somministrate fino ad Hb 9g/dl (5,D)

- *In tutti i pazienti dovrebbe essere istituita una profilassi antibiotica (1a,A), preferibilmente con una cefalosporina di terza generazione (5D)*
- *Tutti i cirrotici che si presentano con emorragia digestiva devono essere sottoposti ad endoscopia entro 12 ore (5,D).*
- *Quando all'endoscopia è confermata la diagnosi di emorragia da varici va eseguita una terapia endoscopica delle varici (1a,A).*
- *La legatura endoscopica dovrebbe essere preferita alla scleroterapia quando possibile (1b,A).*
- *L'associazione di terapia farmacologia e terapia endoscopica, dovrebbe essere preferita alla terapia endoscopica (1a,A) o farmacologia (1b,A) da sola*
- *Il tamponamento esofageo va impiegato nei pazienti con sanguinamento massivo non controllabile (con terapia medica o endoscopica). La durata del tamponamento non dovrebbe superare 12-24 ore. Entro questo periodo deve essere avviato un trattamento definitivo ed il tamponamento deve essere rimosso. (5,D)*
- *Il TIPS deve essere considerato come opzione terapeutica per i pazienti in cui la terapia medica ed endoscopica non hanno interrotto l'emorragia (2b,B).*

### **Prevenzione del risanguinamenti da varici esofagee.**

- *Tutti i cirrotici che hanno superato un episodio di emorragia devono iniziare una profilassi del risanguinamento. 1a A*
- *Pazienti non precedentemente trattati con  $\beta$ -bloccanti:  
I trattamenti appropriati sono Beta bloccanti (1a A), beta bloccanti + nitrati (1bA), legatura endoscopica (1a A), legatura endoscopica + beta bloccanti (1b A). La scelta nel singolo caso può essere legata alla disponibilità locale delle procedure ed alle preferenze del paziente.  
L'aggiunta della sclerosi alla legatura non è indicata (1a A)*
- *Pazienti precedentemente trattati con  $\beta$ -bloccanti:  
E' indicata la legatura endoscopica (5 D).*
- *Pazienti con controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti:  
La legatura endoscopica è indicata (5 D).*
- *Pazienti che falliscono il trattamento farmacologico ed endoscopico:  
La TIPS è indicata (5 D).*

## **CONDIZIONI CLINICHE DI IPERTENSIONE PORTALE MENO GRAVI O DI RISCONTRO MENO FREQUENTE**

### **Le varici gastriche**

- *Le varici gastriche devono essere descritte secondo una classificazione riconosciuta e validata (ad esempio la classificazione di Sarin)*
- *E' indicato il trattamento nel sanguinamento acuto e nella prevenzione della recidiva.*
- *Nel sanguinamento acuto la terapia con adesivi tissutali sembra essere la tecnica endoscopica migliore (1bA). Nella prevenzione della recidiva opzioni possibili sono adesivi tissutali (1bA), TIPS (2bB), beta-bloccanti (2bB), legatura (limitatamente alle varici GOV1) (2bB). Non vi sono dati definitivi sul protocollo ottimale di trattamento.*

## **Gastropatia ipertensiva portale**

- *La PHG deve essere valutata nel corso di ogni esame endoscopico secondo la classificazione di Baveno (1b,A)*
- *Non vi sono precise indicazioni sulla terapia da impiegare in corso di emorragia acuta. L'impiego di terlipressina o somatostatina è considerato razionale (5,D)*

## INDICE

<b>1. Introduzione.....</b>	<b>pag. 3</b>
Metodi di sviluppo delle linee-guida presentate	
Definizione ed aspetti epidemiologici	
<b>2. Valutazione critica delle procedure diagnostiche: .....</b>	<b>pag. 7</b>
- Ecografia ed eco-Doppler	
- Endoscopia digestiva	
- Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) con cateterismo delle vene sovraepatiche	
- Altre metodologie	
<b>3. Aspetti terapeutici: le varici esofagee .....</b>	<b>pag. 14</b>
- La profilassi primaria dell'emorragia digestiva	
- La terapia dell'emorragia acuta	
- La prevenzione della recidiva emorragica	
<b>4. Condizioni cliniche di ipertensione portale meno gravi o di riscontro meno frequente .....</b>	<b>pag. 25</b>
- Le varici gastriche	
- La gastropatia ipertensiva	
- Le trombosi portalari in corso di cirrosi	
- Le trombosi portalari in assenza di cirrosi	
<b>5. Ulteriori osservazioni .....</b>	<b>pag. 30</b>
<b>Appendice: Schede tecniche relative a: .....</b>	<b>pag. 31</b>
- Metodologia per l'indagine endoscopica	
- Metodologia per l'esecuzione dell'esame ecografico ed eco-Doppler	
- Metodologia per l'esecuzione del cateterismo delle vene sovraepatiche	
- Procedure consigliate per l'esecuzione della terapia medica in profilassi o prevenzione della recidiva	
- Procedure consigliate per l'esecuzione della terapia medica in acuto	
- Procedure consigliate per l'esecuzione della terapia endoscopica scleroterapia delle varici esofagee (SEV)	
otturazione delle varici con adesivi tissutali	
legatura endoscopica delle varici esofagee (LEV)	
- Procedure consigliate per l'esecuzione del TIPS	
<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag. 50</b>





## Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad importanti avanzamenti nel campo della diagnostica e terapia dell'ipertensione portale. Come per altri settori in rapida espansione, è sentita la mancanza di criteri uniformi di valutazione dei pazienti. Per tale motivo l'AISF, venendo incontro al suggerimento del Ministero della Sanità, ha istituito una Commissione Nazionale con lo scopo di definire delle linee-guida per la diagnostica e terapia dell'ipertensione portale. Il presente documento riporta le conclusioni, le raccomandazioni, ed i suggerimenti cui è pervenuta la Commissione con il contributo di numerosi esperti italiani. Il documento sarà sottoposto all'approvazione dell'assemblea dei soci dell'AISF prima di essere reso pubblico.

Il presente documento prende in esame solo le problematiche relative alle conseguenze dirette dell'ipertensione portale, cioè la formazione di circoli collaterali ed il conseguente rischio di emorragia digestiva. Le conseguenze indirette dell'ipertensione portale, quali la formazione dell'ascite e la comparsa di encefalopatia epatica, non vengono prese in considerazione in questa sede, in quanto gruppi di lavoro ad hoc sono stati predisposti per la definizione delle linee-guida in relazione a tali problematiche cliniche.

## Metodi di sviluppo delle linee-guida presentate

Queste linee-guida sono state sviluppate da una ristretta commissione di esperti di ipertensione portale, sulla base dell'evidenza scientifica fino ad oggi disponibile. È stato scelto questo approccio perché è quello che, essendo basato su evidenze obiettive, ha la maggior probabilità di produrre linee-guida che verranno effettivamente applicate nella pratica clinica (Woolf 92). Poiché tuttavia esistono non poche situazioni in cui mancano prove scientifiche sulla migliore condotta clinica, alcune linee-guida sono basate sul parere di esperti interni o esterni alla commissione stessa.

### 1. Definizione degli obiettivi

Gli obiettivi delle linee-guida sono stati definiti preliminarmente attraverso un "consenso" nell'ambito della commissione. Sono stati identificati i seguenti obiettivi:

#### a) Diagnosi di ipertensione portale:

- indicazioni all'endoscopia digestiva superiore. Modalità di esecuzione dell'endoscopia e modalità di refertazione.

- indicazioni all'ecografia epato-portale. Modalità di esecuzione dell'ecografia e modalità di refertazione.

- indicazioni all'ecografia-Doppler del sistema portale. Modalità di esecuzione e di refertazione dell'eco-Doppler.

- indicazioni all'arteriografia dei vasi splancnici.

- prospettive di impiego di tecniche di valutazione emodinamica: cateterismo delle vene sovraepatiche, flusso della vena azygos, pressione nelle varici esofagee. Modalità di esecuzione ed informazioni minime che uno studio emodinamico portale, o dei circoli collaterali, deve fornire.

- prospettive di studio con altre metodiche di immagine: ecoendoscopia, scintigrafia.

#### b) Terapia: riduzione del rischio di emorragia digestiva da ipertensione portale e trattamento del sanguinamento acuto. Il tutto è stato articolato separatamente per quanto riguarda le problematiche delle varici esofagee, delle varici gastriche, e della gastropatia ipertensiva portale.

- Prevenzione della prima emorragia digestiva
- Trattamento dell'emorragia acuta
- Prevenzione del risanguinamento
- Condizioni cliniche di ipertensione portale meno gravi o di riscontro meno frequente

## 2. Valutazione dei vantaggi e degli svantaggi.

I benefici e i rischi di ciascuna procedura diagnostica e di ciascun intervento terapeutico sono stati valutati in funzione di cosa è meglio per il paziente, cioè quale condotta clinica produce il miglior esito per il paziente. Non è stata invece svolta un'analisi dei costi economici, che deve essere considerata un riferimento importante nella proposta di linee-guida, e che sarà aggiunta per gli argomenti su cui saranno disponibili dati, in una prossima stesura delle linee-guida. La valutazione dei benefici e dei rischi è stata basata sulla evidenza scientifica e sulla opinione degli esperti.

### a) Valutazione dell'evidenza scientifica.

- Identificazione degli studi pubblicati sui singoli argomenti. Gli studi relativi a ciascuno degli argomenti di interesse sono stati rintracciati mediante ricerca computerizzata (MEDLINE); la ricerca è stata poi completata esaminando i riferimenti bibliografici degli articoli rintracciati e le liste degli abstracts presentati a congressi internazionali.

- La valutazione della qualità della evidenza scientifica su cui le linee-guida sono basate si è fondata essenzialmente sugli aspetti principali del disegno dello studio (bias di selezione, analisi dei dati), e sulla validità interna (affidabilità dei risultati) ed esterna (generalizzabilità dei risultati).

- La sintesi dell'evidenza scientifica è stata basata sui principi della meta-analisi (Sacks 87) tutte le volte che essi erano applicabili. Negli altri casi sono stati adottati i principi della "best evidence synthesis" (Slavin 95)

b) Per le situazioni cliniche in cui manca un'affidabile evidenza scientifica sul migliore approccio clinico, la commissione ha raggiunto un consenso che è stato poi sottoposto alla valutazione di altri esperti esterni.

## 3. Formulazione delle linee-guida.

Le linee-guida sono state formulate in base alla evidenza scientifica disponibile come raccomandazioni certe e come aree grigie e/o aree di ricerca. Ove applicabile, ed in particolare negli studi terapeutici, la forza delle linee-guida è stata espressa in funzione del tipo di evidenza scientifica che la sostiene, secondo una scala di valore decrescente, come segue:

## Gradi e livelli delle evidenze scientifiche adottati nelle linee-guida

(da [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

Raccomandazioni	Livelli di evidenza delle prove di efficacia
Grado A: studi di livello 1, <i>concordanti</i>	1a: Una meta-analisi di RCTs, senza eterogeneità 1b: un singolo RCT con ristretti limiti di confidenza 1c: criterio "tutti o nessuno" (tutti i controlli sono morti o peggiorati, mentre una parte di quelli trattati con la terapia sperimentale è sopravvissuta o migliorata; oppure: una parte dei controlli è morta o peggiorata, mentre nessuno di quelli trattati con la terapia sperimentale è morto o peggiorato)
Grado B: studi di livello 2 o 3, <i>concordanti</i> , o estrapolazioni da studi di livello 1	2a: una meta-analisi di studi di coorte, senza eterogeneità 2b: un singolo studio di coorte, o un RCT di scarsa qualità (es: follow-up < 80%) 2c: studi post-marketing di outcome 3a: una meta-analisi di studi caso-controllo, senza eterogeneità 3b: un singolo studio caso-controllo
Grado C: studi di livello 4 o estrapolazioni da studi di livello 2 o 3	4: una serie di casi, o studi di coorte, o caso-controllo di bassa qualità
Grado D: evidenza di livello 5, o studi fortemente eterogenei o non conclusivi di qualunque livello	5: Opinioni di esperti senza esplicita valutazione critica, o dedotti da conoscenze fisiopatologiche o da ricerche di base.

#### 4. Stesura delle linee-guida

Per ogni procedura diagnostica o terapeutica le linee-guida e gli elementi su cui si basano sono stati delineati nel seguente modo:

- linee-guida propriamente dette: comportamenti specifici, chiaramente definiti, riferiti a precise situazioni cliniche, espressi in poche frasi;
- aree grigie e/o aree di ricerca: situazioni cliniche per cui non è definibile la migliore condotta, per cui è opportuno continuare la ricerca clinica.
- descrizione della situazione clinica cui le linee-guida si riferiscono;
- descrizione, in forma di sintesi, delle evidenze su cui le linee-guida si basano, con dettagliata lista di riferimenti bibliografici (nella bibliografia sono citate di preferenza le meta-analisi rispetto ai trials clinici cui esse si riferiscono, per motivi di brevità);

#### Schede tecniche

Sono allegate al documento presentato alcune schede tecniche sulle modalità di esecuzione e di refertazione di procedure diagnostiche, endoscopiche e ecografiche, su procedure terapeutiche farmacologiche, strumentali e chirurgiche.

### 5. Prospettive future

Queste linee-guida saranno aggiornate periodicamente a cura di apposite commissioni a ciò incaricate dall' AISF. Un obiettivo importante potrà essere quello di completarle con opportune analisi dei costi per tutte le condizioni per le quali saranno disponibili dati affidabili.

## Definizione e aspetti epidemiologici

Si definisce ipertensione portale un aumento della pressione nel sistema portale oltre i valori fisiologici di 6-10 mmHg e/o un aumento del gradiente tra pressione portale e pressione nelle sovraepatiche (Gradiente Porto-Epatico o Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) al di sopra del valore normale di 3-5 mmHg. La principale conseguenza clinica dell'ipertensione portale, cioè la formazione di varici esofagee, si verifica solo in presenza di valori di HVPG di almeno 10-12 mmHg ed il sanguinamento da varici in presenza di valori di almeno 12 mmHg (Lebrec 80, Viallet 75, Garcia-Tsao 85).

In Italia oltre il 90% delle ipertensioni portali è dovuta alla cirrosi epatica: delle altre cause, la meno rara è la trombosi dell'asse spleno-portale in assenza di cirrosi. L'ipertensione portale è una conseguenza sostanzialmente inevitabile nel decorso della cirrosi, in quanto è legata almeno in parte allo sviluppo stesso della malattia (aumento delle resistenze intraepatiche per il sovvertimento strutturale del fegato e la perdita di letto vascolare). Infatti dopo un follow-up sufficientemente prolungato sostanzialmente tutti i pazienti cirrotici presentano segni di ipertensione portale (Christensen 1981- Pagliaro 1994). L'emorragia digestiva rappresenta direttamente almeno un quinto delle cause di morte in pazienti cirrotici (Schlichting 83). La mortalità acuta (entro 30-45 giorni) dopo un sanguinamento digestivo si è ridotta in questi ultimi anni dal 50% a circa il 20-25%.

Ulteriori notizie sulla storia naturale sono contenute all'inizio dei capitoli relativi alla terapia delle varici esofagee.

## Valutazione critica delle procedure diagnostiche

### Ecografia ed eco-Doppler

---

#### *Linee-guida per la pratica clinica*

*- L'esame ecografico viene eseguito in tutti i pazienti al primo riscontro di epatopatia cronica.*

*- Ai fini della valutazione dell'ipertensione portale, l'esaminatore deve ricercare almeno la pervietà della vena porta, la presenza di circoli collaterali o di ascite, e misurare il calibro della vena porta, le dimensioni della milza, la velocità del flusso portale.*

*- Le evidenze attuali non consentono di proporre gli indici Doppler della vena porta o degli altri vasi splancnici quali elementi utili a modificare l'iter diagnostico-terapeutico in questi pazienti.*

*- I controlli ecografici vanno modulati sulla base della gravità della patologia riscontrata e delle condizioni del paziente, ivi incluse le possibili scelte terapeutiche.*

*- Il monitoraggio dello stato di ipertensione portale di per sé non richiede controlli ecografici in tempi medio-brevi, ma l'indicazione all'indagine ecografica può essere costituita dalla ricerca di altre patologie frequentemente associate all'ipertensione portale, alle cui linee-guida si rimanda.*

---

#### **Obiettivi dell'esame**

L'esame ecografico bidimensionale ha come primo obiettivo quello di ricercare, qualora non noti, o di confermare, se noti, gli elementi diagnostici dell'ipertensione portale ed eventualmente di determinarne l'eziologia ed in particolare di differenziare le varie forme di ipertensione portale. L'esame ecografico deve quindi rivolgersi alla ricerca dei segni di pervietà o trombosi dell'asse spleno-portale, di occlusione o deformazione delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore. I segni suggestivi di cirrosi o fibrosi epatica (nodularità del profilo, coarse pattern dell'ecostruttura) di per sé non devono essere considerati diagnostici di ipertensione portale.

Secondo obiettivo è quello di ricercare i segni indiretti di ipertensione portale. Tra questi vanno sempre valutati:

- 1- l'ectasia del sistema portale, valutabile quantitativamente come diametro del tronco portale, se pervio, da misurarsi in decubito supino durante la sospensione temporanea di un normale atto respiratorio, nella scansione obliqua, secondo l'asse maggiore della vena porta; valori di diametro superiore a 13 mm hanno una sensibilità intorno al 50% ed una specificità di oltre il 90% per la diagnosi di i.p. (Bolondi 95).

- 2- l'elasticità del sistema portale agli atti del respiro, valutata in particolare come cambiamento del calibro della vena mesenterica superiore o della vena splenica tra le fasi inspiratoria ed espiratoria di una ventilazione forzata. Variazioni inferiori al 40% sono considerate diagnostiche di ipertensione portale (Bolondi 82).
- 3- le dimensioni della milza (valutate come diametro bipolare in una scansione passante per l'ilo, che mostri la più ampia sezione della milza);
- 4- la eventuale presenza di circoli collaterali, in particolare nelle sedi della vena para-ombelicale, della vena gastrica sinistra, delle vene gastriche brevi (al polo superiore della milza) e splenorenali (al polo inferiore della milza). In caso di sospetta trombosi portale vanno cercati segni di ricanalizzazione intravasale o di tipo cavernomatoso.
- 5- la presenza di ascite subclinica.

L'indagine Doppler (pulsato, con o senza funzione Color) è indispensabile nel sospetto di trombosi portale o delle vene sovraepatiche. In particolare, la valutazione Doppler di primo livello deve rilevare alcuni aspetti qualitativi:

- 1- conferma della pervietà del sistema portale (eventuale distinzione tra trombosi completa, subtotale, o parietale). La presenza di trombosi portale può essere suggerita all'indagine bidimensionale dal rilievo di materiale ecogeno all'interno del lume portale, ed è confermata dall'assenza di segnali di flusso all'indagine Doppler. Sia il Doppler pulsato che il Color consentono di distinguere una trombosi completa da una subtotale o parietale.
- 2- rilievo della direzione di flusso nella vena porta, nei rami portali intraepatici, nella vena splenica, nella vena mesenterica superiore e nei circoli collaterali. Un flusso portale invertito è di per sé indicativo della presenza di ipertensione portale.
- 3- La perdita della normale trifasicità del flusso nelle vene sovraepatiche è stata riportata nella cirrosi epatica con ipertensione portale, ma la sua utilità clinica nella diagnosi non è definita (Bolondi, Radiology 91; Barakat 2004)

Un livello superiore è la valutazione di tipo quantitativo, effettuabile in oltre l'80% dei pazienti (Sabbà 90) e comprendente il rilievo quantitativo della velocità di flusso della vena porta e della misurazione del Congestion Index della vena porta (indice ricavato dal rapporto tra area di sezione della vena porta e velocità media del flusso nella medesima sede, che correla con le dimensioni delle varici ed il rischio di sanguinamento (Moryiasu 86, Siringo 94, Sacerdoti 95). I parametri quantitativi Doppler sono soggetti ad una discreta variabilità interapparecchiatura ed interosservatore, che rendono non facilmente confrontabili i risultati ottenuti nei diversi centri (Sabbà 95). E' pertanto opportuno che nel follow-up eco-Doppler dei pazienti si cerchi per quanto possibile di non variare apparecchiatura ed esaminatore. Uno studio cooperativo (Sabbà 95) ha definito una procedura di esame per ridurre al minimo le variazioni interosservatore. Questa procedura, consigliata a tutti gli ecografisti in modo da rendere i risultati più confrontabili, è riportata nella scheda tecnica allegata. Altri indici Doppler in ambito splancnico per la valutazione del paziente con ipertensione portale sono allo studio. Essi non sono entrati ancora nella pratica clinica, ed il loro ruolo non è ancora chiaramente determinato. Per ciascuno di essi sono comunque già state definite delle linee-guida per ottimizzarne la riproducibilità (Zoli 96, Sacerdoti 97). Tra tali parametri ricordiamo gli indici di impedenza Doppler dell'arteria epatica e splenica, che si sono dimostrati correlati alla resistenza portale e alle dimensioni delle varici (Sacerdoti 95, Bolognesi 96, Piscaglia 97).

*Interpretazione dei risultati:*

E' difficile formulare dei criteri certi per valutare l'efficienza diagnostica dei vari parametri ottenibili con l'ecografia e l'eco-Doppler nella diagnosi di ipertensione portale, in quanto la maggior parte degli studi disponibili in letteratura sono stati eseguiti confrontando pazienti con evidente ipertensione portale con soggetti sani. Pur con queste limitazioni, sono da considerarsi criteri diagnostici certi di ipertensione portale:

- 1- la presenza di circoli collaterali porto-sistemici (Vilgrain 1990);
- 2- l'inversione della direzione di flusso nella vena porta o nei suoi rami principali (splenica o mesenterica superiore), rilevata nell' 8.3% dei casi di cirrosi senza epatocarcinoma (Gaiani 91);
- 3- la presenza di trombosi portale (rilevata in forma completa nel 1.8% e in forma parziale nel 3.2% dei casi di cirrosi senza epatocarcinoma - Gaiani 91).

Sono da considerare criteri suggestivi di ipertensione portale:

- 1- un calibro della vena porta  $\geq 13$  mm (Bolondi 84, Zoli 86). Tale valore sembra essere dotato di una specificità di oltre il 95% e di una sensibilità di circa il 50% (Bolondi 82, 84), sebbene altri studi forniscano risultati diversi, anche perché non completamente raffrontabili in relazione alle condizioni di respirazione al momento della misurazione.
- 2- la rigidità della vena splenica e mesenterica superiore agli atti respiratori (Bolondi 82, 84). In corso di ipertensione portale tali variazioni sono assenti rispettivamente nel 79% e 88% dei casi. Un cambiamento del calibro inferiore al 40% è altamente suggestivo di ipertensione portale.
- 3- l'aumento di dimensioni della milza (in assenza di altre patologie che diano un interessamento splenico).
- 4- la velocità di flusso portale molto rallentata (Zironi 92, Zoli 86). Non è possibile individuare un valore soglia assoluto, in quanto tale misura quantitativa può essere sensibilmente diversa tra apparecchiature di marche diverse (Sabbà 95). Il valore soglia della velocità media di flusso suggestivo per ipertensione portale si situerebbe comunque tra 14 e 17 cm/sec (Ohnishi 85, Zoli 86, Zironi 92).

Ulteriori dati sono riportati nel documento finale della Commissione AISF "Imaging e valutazione emodinamica nella diagnostica epatologica", a cui si rimanda.

## Endoscopia digestiva

---

### *Linee-guida per la pratica clinica*

- *La valutazione di primo livello di un paziente con sospetta ipertensione portale deve comprendere un'endoscopia digestiva superiore.*
  
  - *L'esame endoscopico è utile per:*
    - *confermare il sospetto di ipertensione portale;*
    - *valutare il rischio di emorragia digestiva (dimensioni, segni rossi)*
    - *definire la sorgente di un'emorragia digestiva (visione di una lesione sanguinante, di un tappo di fibrina, o presenza di una unica lesione potenzialmente responsabile).*
  
  - *Le linee-guida relative al monitoraggio endoscopico del rischio di sanguinamento sono riportate nel paragrafo sulla profilassi del primo sanguinamento.*
  
  - *L'esame endoscopico deve essere refertato usando terminologie riconosciute e validate.*
- 

L'endoscopia digestiva costituisce il principale metodo di primo livello per la valutazione del paziente con ipertensione portale. Le metodologie consigliate per la valutazione endoscopica del paziente con ipertensione portale sono riportate nella scheda tecnica allegata.

La presenza di varici esofagee o gastriche è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione portale, visto che varici esofagee "essenziali" sono estremamente rare, mentre la presenza di PHG isolata ha una specificità piuttosto bassa (Carpinelli 97). L'assenza di varici esofago-gastriche e di gastropatia ipertensiva portale non esclude la diagnosi di ipertensione portale, perché possono essere presenti circoli collaterali localizzati in sede diversa.

Al di là dell'osservazione che esiste un valore soglia di pressione portale per lo sviluppo di emorragia digestiva da varici esofagee, le relazioni tra livelli di ipertensione portale e grandezza e caratteristiche delle varici esofagee non sono molto strette. Sebbene alcuni autori abbiano riscontrato relazioni statistiche tra gravità del quadro endoscopico esofageo e livelli di ipertensione portale, tale relazione non è di entità tale da consentire di predire il livello di pressione portale sulla base del quadro endoscopico.

Sono stati proposti numerosi indicatori predittivi del rischio di emorragia. In soggetti con varici esofagee senza pregressa emorragia da varici e senza terapia profilattica l'indice più chiaramente validato e più diffuso nella pratica clinica è l'indice NIEC (NIEC 1988), che si ottiene sommando i punteggi relativi alla grandezza delle varici esofagee, alla presenza e all'entità dei segni rossi, e alla classe di Child-Pugh. Tale indice consente di definire cinque classi di soggetti a rischio progressivamente crescente. Peraltro la sensibilità e la specificità di tale indice non è ottimale, in quanto nella maggior parte degli studi di validazione le due classi di rischio più elevato comprendono solo una parte (meno della metà) dei pazienti destinati ad andare incontro ad emorragia digestiva. Ulteriori studi sono in corso per raffinare la capacità predittiva con altri indicatori, e per espandere la predittività a soggetti in corso di trattamento farmacologico. Ulteriori informazioni su questi punti saranno di rile-



vante importanza clinica.

Anche se è comunemente accettato che un aggravamento del quadro endoscopico costituisca un elemento predittivo di emorragia, sono ancora troppo scarse le informazioni sistematiche sulle variazioni nel tempo degli aspetti endoscopici e sulle relazioni tra tali cambiamenti ed il rischio di emorragia. (Rigo 88). Sulla base delle evidenze disponibili (Cales 90, Pagliaro 94, Zoli 96, Merli 2003) è suggerito un controllo endoscopico ogni 1-2 anni in soggetti con varici piccole e ogni due-tre anni in quelli senza, al fine di individuare i soggetti con varici a rischio di sanguinamento, in cui è indicata la profilassi primaria.

L'endoscopia digestiva è indispensabile per definire la sede di un'emorragia digestiva in soggetti con ipertensione portale. Il dato anamnestico di varici esofagee non è sufficiente a definire un'emorragia come da varici esofagee. Poiché la diagnosi di sede di sanguinamento ha importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche, salvo circostanze particolari devono essere compiuti tutti gli sforzi possibili per giungere ad una diagnosi precisa. Poiché la possibilità di porre diagnosi di sede di sanguinamento va progressivamente riducendosi con la distanza dal momento del sanguinamento, l'endoscopia deve essere eseguita al più presto possibile, in ogni caso entro 24 ore. Pertanto è opportuno che le strutture di diagnostica e terapia di urgenza siano attrezzate per poter far fronte a queste esigenze.

## Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) con cateterismo delle vene sovraepatiche

### *Linee-guida per la pratica clinica*

**- Benché la misurazione dell' HVPG sia il gold standard per la diagnosi di ipertensione portale nelle condizioni di ipertensione portale sinusoidale o post-sinusoidale (come nella cirrosi), le evidenze attuali non consentono di porre indicazioni tassative all'impiego dell' HVPG nella pratica clinica.** **5D**

**- La valutazione della risposta alla terapia medica è il campo nel quale emerge più chiaramente l'utilità della metodica. Una riduzione del HVPG sotto i 12 mmHg o di almeno il 20% rispetto al valore di base in corso di terapia cronica costituisce un eccellente criterio predittivo di efficacia della terapia medica con beta-bloccanti o con beta-bloccanti più vasodilatatori.** **1A**

**- Il trattamento "a la carte", cioè basato sulla risposta emodinamica in termini di HVPG, deve essere ulteriormente valutato in studi clinici prima di essere proposto nella pratica clinica.** **5D**

**- Inoltre, la commissione ritiene che nei protocolli di ricerca l'efficacia di nuovi trattamenti farmacologici che agiscono attraverso la riduzione della pressione portale dovrebbe essere sempre valutata attraverso la misurazione dell HVPG.** **5D**

La misurazione dell' HVPG costituisce il metodo di scelta per valutare il livello di ipertensione portale in condizioni di blocco sinusoidale o post-sinusoidale, come si verifica nella cirrosi epatica (Armonis 97). E' stata impiegata in varie situazioni cliniche, tra cui la diagnosi di ipertensione portale (Reynolds 70), la determinazione della causa di un'emorragia in corso di sanguinamento (McCormick 90), il follow-up dopo shunt chirurgico o radiologico (Dick 95), la valutazione della terapia farmacologica nella prevenzione del risanguinamento (Bosch 93). Infatti una riduzione dell' HVPG a meno di 12 mmHg o di più del 20% rispetto al valore di base costituisce un eccellente criterio predittivo di efficacia della prevenzione del risanguinamento (Groszmann 90, Feu 95, Villanueva 96) e nella profilassi primaria (Merkel 2000, Bureau 2002) nei soggetti in terapia medica.

E' stato proposto di adattare la terapia medica dell'ipertensione portale in relazione alla risposta emodinamica iniziando con il trattamento con beta-bloccanti, ed aggiungendo i nitroderivati nel caso il trattamento con beta-bloccanti non raggiunga i criteri emodinamici predittivi di efficacia (Bureau 2002). Questo schema di trattamento, definito scherzosamente "a la carte" (ma che potrebbe essere anche chiamato "trattamento regolato sull'effetto emodinamico") si è dimostrato efficace sia in profilassi primaria che in prevenzione della recidiva, anche se risulta piuttosto indaginoso per la necessità di procedere a misurazioni successive dell'HVPG. Resta inoltre indefinito il trattamento da proporre per i pazienti che non raggiungono i criteri emodinamici predittivi di efficacia neppure con l'associazione beta-bloccanti più nitroderivati, perché in profilassi primaria non è nota l'efficacia di terapia alternative in questo sottogruppo di pazienti, ed in prevenzione della recidiva l'unico dato disponibile, peraltro di scarsa numerosità, indica che la legatura endoscopica non è efficace. Sono necessari ulteriori studi per valutare questa modalità di trattamento.

Recentemente è stato dimostrato in pazienti con emorragia acuta da varici che valori di HVPG  $\geq$  20 mmHg sono predittivi di scarsa risposta al trattamento endoscopico, mentre in questi pazienti il posizionamento di un TIPS risulta molto più efficace nel ridurre il fallimento del trattamento e la mortalità (Monescillo 2004). Mancano ancora conferme di questa osservazione. Anche nella esecuzione e manutenzione del TIPS le valutazioni del gradiente porto-cavale sono di fondamentale importanza. E' opinione della Commissione che la valutazione della risposta alla terapia medica o radiologica costituisca l'indicazione più rilevante da un punto di vista clinico per tale metodica. Ulteriori dettagli sono contenuti nelle schede tecniche relative alla terapia medica e al TIPS.

I dettagli tecnici della procedura sono descritti nella scheda tecnica "Metodologia per l'esecuzione del cateterismo delle vene sovraepatiche".

## Altre metodiche

---

### *Linee-guida per la pratica clinica*

***- L'angiografia è indicata nella valutazione preoperatoria dei pazienti con ipertensione portale, se le indagini meno invasive non hanno fornito sufficienti informazioni. 5D***

***- Le altre metodiche (Eco-Endoscopia, Tecniche scintigrafiche, Misurazione del flusso della vena azogosa, Misurazione della pressione varicosa) hanno una limitata utilità clinica diretta, e trovano il loro spazio prevalentemente in protocolli di ricerca. 5D***

---

### *Angiografia.*

Sebbene l'angiografia sia in grado di visualizzare i circoli collaterali conseguenti all'ipertensione portale, il suo impiego generale per la diagnosi o valutazione dell'ipertensione portale non è giustificato. Il ruolo principale dell'angiografia sta nella valutazione preoperatoria dei soggetti candidati ad interventi chirurgici per l'ipertensione portale o a trapianto, in quanto consente di individuare le numerose varianti anatomiche nella distribuzione dei vasi splancnici, quando altre metodiche di imaging meno invasive non siano state diagnostiche.

### *Ecoendoscopia.*

Fornisce informazioni sulla morfologia e la circolazione della vena azigos e delle collaterali periesofagee; inoltre è utile per differenziare le varici del fondo gastrico da pliche ipertrofiche o polipi gastrici. Al momento attuale, la tecnica richiede ancora una certa standardizzazione ed il suo uso è limitato ai protocolli di ricerca.

### *Tecniche scintigrafiche.*

Sono state proposte tecniche per valutare il flusso portale ed arterioso diretto al fegato, basate sulla analisi delle curve di transito di un tracciante vascolare, nonché tecniche per valutare l'entità degli shunt porto-sistemici spontanei basate sulla distribuzione di un tracciante somministrato per via rettale. E' opinione comune che tali metodiche siano dotate di un limitato interesse quali strumenti di ricerca in campo fisiopatologico; non esistono prove di una loro utilità clinica in corso di ipertensione portale.

### *Misurazione del flusso della vena azigos*

Il flusso della vena azigos, espressione del flusso venoso shuntato attraverso i circoli collaterali gastro-esofagei, può essere misurato con una tecnica di termodiluizione continua incannulando il tratto terminale, allo sbocco nella cava superiore. In corso di ipertensione portale, si osserva un aumento del flusso della vena azigos, e le variazioni indotte dalla terapia medica sono più marcate a livello del flusso azigos di quelle a carico dell' HVPG. Non vi sono evidenti correlazioni tra flusso della vena azigos e grandezza delle varici o rischio di emorragia da varici (Cales 84), anche se soggetti con emorragie recidivanti presentano spesso un flusso azigos particolarmente elevato (Bosch 84). La tecnica è stata utilizzata per monitorare le variazioni emodinamiche indotte da farmaci, ma non vi sono prove di una possibile utilità clinica in corso di ipertensione portale. Negli ultimi anni il suo impiego è stato progressivamente abbandonato anche nella ricerca fisiopatologica.

### *Pressione varicosa*

La pressione nelle varici può essere misurata in corso di endoscopia digestiva direttamente, pungendo una varice e collegando l'ago ad un trasduttore di pressione, oppure indirettamente, utilizzando un apposito dispositivo che valuta la pressione necessaria a far collassare una varice. Sebbene il rischio di emorragia massiva dopo puntura di una varice sia modesto, i metodi diretti (che richiedono la puntura della varice) sono indicati solo nelle circostanze in cui sia prevista la scleroterapia in immediata successione. I metodi indiretti sono più indaginosi, ed in generale difettano di precisione nel misurare la pressione nelle varici di piccolo calibro. Livelli elevati di pressione varicosa sono stati riscontrati in soggetti con varici ad elevato rischio di emorragia ed in pazienti con pregressa emorragia da varici. In pratica, la misurazione della pressione varicosa non viene mai usata al di fuori di studi clinici.

## ASPETTI TERAPEUTICI: VARICI ESOFAGEE

### PROFILASSI DEL PRIMO SANGUINAMENTO

---

*Linee guida per la pratica clinica.*

- *I pazienti cirrotici devono essere sottoposti a screening endoscopico per valutare la presenza ed i caratteri delle varici esofago-gastriche, e il loro rischio di sanguinamento.*

**5D**

- *I pazienti senza varici dovrebbero ripetere l'endoscopia ogni due-tre anni. I pazienti con varici di piccole dimensioni dovrebbero ripetere l'endoscopia ogni uno-due anni fino al momento in cui viene avviata la profilassi del sanguinamento.*

**4 C**

*I pazienti con varici piccole possono essere trattati con beta-bloccanti non-selettivi per prevenire la progressione delle varici ed il loro sanguinamento, ma l'evidenza da RCT non è definitiva.*

**1bB**

- *I pazienti con varici di dimensioni medie o grosse devono essere sottoposti a profilassi: i beta-bloccanti non selettivi e la legatura endoscopica sono opzioni equivalenti.*

**1aA**

*Non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'associazione beta-bloccanti con isosorbide-mononitrato o con antialdosteronici.*

**1bA**

*La legatura potrebbe essere offerta per i pazienti con varici medie o grosse e controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti, ma al momento non vi sono dati sufficienti per valutarne l'efficacia in questo specifico contesto.*

**5D**

- *L'Isosorbide mononitrato in monoterapia e la sclerosi profilattica endoscopica non sono indicate nella pratica clinica.*

**1aA**

---

#### **Are di ricerca.**

- Miglioramento dell'accuratezza della predizione del rischio di sanguinamento.
- Ricerca di indicatori non invasivi di efficacia per il monitoraggio del trattamento farmacologico.  
Valutazione della terapia con beta-bloccanti in pazienti con varici piccole.  
Valutazione dell'efficacia della terapia basata sull'effetto emodinamico (a la carte) rispetto alla terapia a dosi fisse.  
Valutazione di una terapia per pazienti con controindicazioni/effetti collaterali da beta-bloccanti.
- Valutazione di altri farmaci o associazioni farmacologiche.

### **Storia naturale.**

Sviluppo delle varici. Al momento della diagnosi di cirrosi, sono presenti varici esofago-gastriche in circa 60% dei pazienti scompensati e 30% di quelli compensati. Poco è noto sull'incidenza delle varici esofagee. Nei pochi studi prospettici disponibili, l'incidenza di varici esofagee è stata di circa 8-10% per anno nei primi 5 anni dopo la diagnosi, (Christensen E-1981; Pagliaro 1994, Merli et al 2003; Groszmann et al 2005). Una volta sviluppatasi, le varici aumentano progressivamente di calibro prima di rompersi e causare l'emorragia: un aumento di calibro da "piccole" a "medie" o "grosse" si verifica in circa 10%-20% per anno dei pazienti dopo la prima osservazione delle varici (Cales P-1990, Pagliaro L-1994, Cales P-1995, Zoli M-1996, Merkel et al 2004).

Varici esofagee sono state osservate solo in pazienti con gradiente di pressione portale (HVPG) superiore a 10 mmHg: questo valore di HVPG viene considerato il "valore soglia" per la definizione di ipertensione portale clinicamente rilevante. Tuttavia, non tutti i pazienti con HVPG superiore a questo valore hanno varici esofagee (Garcia-Tsao G-1985). E' stato anche riportato che variazioni di HVPG possono essere associate a parallele variazioni delle dimensioni delle varici esofagee (Vorobioff J-1996, Groszmann R-1990), che possono anche scomparire quando HVPG diminuisce a valori inferiori a 12 mmHg o quando diminuisce più del 15% del valore basale (Vorobioff J-1996).

Per ridurre il numero di soggetti da sottoporre ad endoscopia digestiva per lo screening dei soggetti con varici esofagee da sottoporre a profilassi sono stati proposti numerosi criteri biochimici ed ecografici (Cottone 1986, Chalasani 1999, Zaman 1999, Schepis 2001, Giannini 2003), che sono collegati all'entità della piastrinopenia, della splenomegalia e talvolta alla gravità della compromissione funzionale epatica o della dilatazione del tronco portale. I valori di cut-off di questi indicatori non sono concordi nei vari studi. Nessuno si è rivelato sufficientemente efficiente e riproducibile da poter essere impiegato nella pratica clinica (D'Amico e Morabito 2004).

Incidenza ed indicatori di rischio della prima emorragia da varici. Il rischio di emorragia da varici è maggiore nei pazienti con varici di dimensioni grosse con segni rossi e severa compromissione della funzione epatica (Baker LA-1959, Lebec D-1980, Garcia-Tsao G-1985, NIEC 1988).

Sia in studi trasversali (Lebec D-1980, Garcia-Tsao G-1985, Viallet A-1975), che in studi prospettivi (Vorobioff J-1996, Groszmann R-1990, Villanueva C-1996) è stato dimostrato che perché si verifichi un'emorragia da varici è necessario che l'HVPG sia superiore a 12 mmHg. L'incidenza di emorragia da varici è significativamente maggiore nei pazienti con maggiori valori basali di HVPG (Merkel C-1992) e nei pazienti in cui HVPG aumenta o non si modifica nel tempo, mentre è minore nei pazienti in cui HVPG diminuisce (Vorobioff J-1996, Groszmann R-1990, Villanueva C-1996). Non è stata tuttavia identificata una correlazione lineare tra il rischio di emorragia e HVPG.

La pressione delle varici esofagee, che è significativamente correlata alle dimensioni delle varici, alla presenza di segni rossi ed alla severità dell'insufficienza epatica è stata suggerita come un ulteriore indicatore del rischio di emorragia (Rigau J-1989-Nevens F-1996).

La valutazione Doppler del flusso portale è stata suggerita come un indicatore del rischio di morte (Zoli M-1993) e di sanguinamento (Gaiani S-1991) nella cirrosi; inoltre le variazioni del flusso femorale sono correlate alle variazioni di HVPG nei pazienti trattati con  $\beta$ -bloccanti (Luca A-1995). Tuttavia i parametri Doppler della vena porta sono solo in parte in relazione con i valori di HVPG e le sue variazioni in corso di terapia (Merkel 1998). Anche se la sua affidabilità può essere notevolmente migliorata (Sabbà C-1995), questa tecnica non può essere attualmente raccomandata nella pratica clinica per le valutazioni prognostiche.

## **Terapia profilattica del primo sanguinamento.**

### *Pazienti senza varici*

Non vi sono al momento trattamenti efficaci per ridurre il rischio di comparsa di varici esofagee in pazienti cirrotici senza varici. L'unico trial su questo argomento ha dimostrato infatti che il timololo non riduce la probabilità di sviluppare varici esofagee (Groszmann 2005).

### *Pazienti con varici piccole*

In un trial clinico controllato in pazienti con varici piccole è stato dimostrato che il nadololo riduce la probabilità di sviluppare varici grandi, di andare incontro ad emorragia da varici, ed aumenta la probabilità di regressione della varici (Merkel 2004). Sono necessari ulteriori studi prima di poter formulare una formale raccomandazione per l'uso dei beta-bloccanti in questa condizione clinica.

### *Pazienti con varici medie o grandi*

In pazienti con varici di medie o grandi dimensioni, nove RCTs hanno confrontato  $\beta$ -bloccanti non selettivi con placebo o trattamento non attivo dimostrando una significativa riduzione del rischio di sanguinamento con i  $\beta$ -bloccanti. In termini assoluti il rischio di prima emorragia è diminuito dal 22 al 12%. Anche la mortalità è ridotta con i  $\beta$ -bloccanti con un POR che si approssima molto alla significatività statistica (Pagliaro I-1992).

Il ruolo della scleroterapia profilattica nella pratica clinica è rimasto indefinito dopo 21 RCT (Pagliaro L-1992; Paquet HJ-1994; Van Buren -1995), ma l'avvento della legatura endoscopica ne ha di fatto ristretto l'impiego alla sola terapia dell'emorragia acuta.

La legatura endoscopica delle varici esofagee. è stata dapprima valutata in alcuni RCT (Sarin SK-1996, Lay CS - 1997) in confronto a nessun trattamento, dimostrando un'incidenza di sanguinamento significativamente inferiore nei pazienti trattati. Recentemente è stata confrontata con beta-bloccanti in 7 studi pubblicati per esteso (Sarin 1999, De 1999, Lui 2002, Lo 2004, Schepke 2004, Lo 2004, Thuluvat 2005, Jutabha 2005). Dalla meta-analisi di questi studi (Grace, Baveno IV) si rileva che la legatura porta ad una diminuzione del rischio di emorragia che sfiora la significatività statistica, mentre la mortalità non è diversa. Un'altra meta-analisi mostra un vantaggio che raggiunge la significatività statistica (Khuroo et al 2005). Peraltro non è noto l'effetto a lungo termine della legatura, e vi sono dei possibili bias perché i trial più favorevoli alla legatura tendono a essere di durata più breve e di qualità inferiore. Nell'attesa di ulteriori dati, si devono considerare indicati entrambi i trattamenti (de Franchis 2005).

### *Pazienti con controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti*

Sulla base di un ampio trial clinico controllato di confronto con placebo (Garcia-Pagan 2003), la terapia con nitroderivati da soli non è indicata in questo tipo di pazienti.

Vi sono molte incertezze sulla terapia più indicata per questi pazienti, spesso portatori di pluripatologie, perché neppure la legatura endoscopica si è dimostrata superiore al placebo in uno studio clinico controllato (Triantos 2005), peraltro interrotto prematuramente.

### *Altre terapie mediche*

Sono in corso di valutazione altre terapie mediche, tra cui l'associazione beta-bloccanti più nitroderivati (più impiegata nella prevenzione della recidiva), e quella beta-bloccanti più diuretici. Per la prima sono disponibili studi fisiopatologici che costituiscono il presupposto al loro impiego. Infatti

l'associazione beta-bloccanti non selettivi più IMN riduce la pressione portale più del beta-bloccante da solo (Garcia-Pagan 1991) e consente ad un maggior numero di pazienti di raggiungere gli obiettivi emodinamici di buona risposta (Merkel C-1997). I pochi trial clinici non sono univoci (Merkel 1996, Pietrosi 1999, Garcia-Pagan 2003), e pertanto deve essere ancora valutata compiutamente.

#### *Monitoraggio della terapia*

Il dosaggio dei farmaci beta-bloccanti non selettivi viene regolato aumentando progressivamente la dose fino a raggiungere una diminuzione della frequenza cardiaca del 25% o di 55/min. Questo criterio è considerato necessario per la adeguatezza della terapia, ma non costituisce garanzia di una efficace risposta in termini di HVPG e quindi di una efficace protezione dal sanguinamento. Nonostante numerosi tentativi di individuare indicatori non invasivi di efficacia della terapia, la misurazione dell'HVPG in corso di terapia cronica continua a costituire l'unico predittore validato di efficacia della terapia con beta-bloccanti. Peraltro, in considerazione della sua invasività, il suo uso routinario non può essere raccomandato.

## TRATTAMENTO DELL'EMORRAGIA ACUTA

---

### *Linee guida per la pratica clinica.*

*Il sanguinamento digestivo superiore in un paziente con (o con il sospetto di) cirrosi epatica dovrebbe essere trattato con un farmaco vasoattivo appena possibile (1a, A), anche prima dell'arrivo in ospedale (1b, A). Possono essere impiegati glipressina, somatostatina o octreotide (1a, A).*

*La terapia farmacologica dovrebbe essere protratta per 2-5 giorni anche se viene eseguita una terapia endoscopica (5, D)*

*Trasfusioni di emazie concentrate (o sangue intero) dovrebbero essere somministrate fino ad Hb 9g/dl (5, D)*

*In tutti i pazienti dovrebbe essere istituita una profilassi antibiotica (1a, A), preferibilmente con una cefalosporina di terza generazione (5D)*

*Tutti i cirrotici che si presentano con emorragia digestiva devono essere sottoposti ad endoscopia entro 12 ore (5, D).*

*Quando all'endoscopia è confermata la diagnosi di emorragia da varici va eseguita una terapia endoscopica delle varici (1a, A).*

*La legatura endoscopica dovrebbe essere preferita alla scleroterapia quando possibile (1b, A).*

***L'associazione di terapia farmacologica e terapia endoscopica, dovrebbe essere preferita alla terapia endoscopica (1a,A) o farmacologia (1b,A) da sola***

***Il tamponamento esofageo va impiegato nei pazienti con sanguinamento massivo non controllabile (con terapia medica o endoscopica). La durata del tamponamento non dovrebbe superare 12-24 ore. Entro questo periodo deve essere avviato un trattamento definitivo ed il tamponamento deve essere rimosso (5,D).***

***Il TIPS deve essere considerato come opzione terapeutica per i pazienti in cui la terapia medica ed endoscopica non hanno interrotto l'emorragia (2b,B).***

#### **Aree di ricerca.**

- Indicatori prognostici
- Durata ottimale della terapia vasoattiva
- Efficacia del TIPS in emergenza
- Ruolo della correzione di fattori della coagulazione
- Miglior trattamento per i pazienti senza sanguinamento attivo al momento dell'endoscopia.

#### **Storia naturale.**

La rottura delle varici esofagee è la causa di 60% - 70% delle emorragie digestive nella cirrosi. Le altre cause più frequenti sono la gastropatia ipertensiva (20%) e le varici gastriche (5%) (D'Amico e de Franchis 2003). Esiste un "consenso generale" che la causa di morte è considerata l'emorragia quando la morte si verifica entro sei settimane dall'emorragia (de Franchis 2005). La mortalità per episodio di emorragia da varici è circa 20% (D'Amico G e de Franchis 2003).

Anche con l'endoscopia in emergenza, un sanguinamento attivo da varici viene osservato in circa 20-30% dei pazienti con una diagnosi finale di emorragia da varici: negli altri casi la diagnosi è basata sull'esclusione di altre cause o sulla presenza di un coagulo o di un trombo bianco adeso su una varice. Il sanguinamento è frequentemente intermittente non è facile determinare quando si arresta e se una nuova ematemesi o melena indicano un risanguinamento. Per questo, in diverse "consensus conferences" (Burroughs 1987, de Franchis 1992, de Franchis 1996, de Franchis 2005), sono state concordate alcune definizioni che consentono di distinguere il sanguinamento attuale dal risanguinamento, ed i criteri per il fallimento del trattamento. I primi 5 giorni dopo l'esordio del sanguinamento sono considerati il periodo critico per ogni episodio di sanguinamento, per il rischio elevato di morte e di risanguinamento in questa fase precoce (de Franchis 2005; D'Amico e deFranchis 2003).

La mortalità immediata per sanguinamento non controllato è di circa 5% e la durata mediana del sanguinamento attivo, circa 18 ore (D'Amico e deFranchis 2003). Il sanguinamento si arresta spontaneamente in circa 40% dei pazienti ed il trattamento attivo consente il controllo del sanguinamento in 80%-90% in 24 ore.

**Risanguinamento precoce.** In diverse *consensus conferences* (Burroughs 1987, de Franchis 1992, De Franchis 1996), è stato definito risanguinamento un nuovo episodio di ematemesi e/o melena



dopo un periodo di 24 ore di stabilità emodinamica con emoglobina stabile e senza ematemesi (la melena, senza riduzione di emoglobina o modificazioni emodinamiche, non viene considerata evidenza di nuovo sanguinamento). L'incidenza di risanguinamento precoce è di circa 20% nelle prime sei settimane (D'Amico e deFranchis 2003); è massima nei primi 5 giorni (20% di tutti i risanguinamenti osservati nelle prime sei settimane), rimane alta nelle prime 2 settimane, e diminuisce poi gradualmente. Il risanguinamento precoce è significativamente correlato alla morte entro sei settimane e la sua prevenzione dovrebbe portare ad una riduzione della mortalità.

**Mortalità entro 6 settimane.** Diversi studi di coorte hanno confermato che nelle ultime due decadi la mortalità per emorragia da varici si è ridotta intorno a 15-20% nelle prime sei settimane ( ), rispetto ai valori di 30-50% riportati in passato (Graham 1981, Sorensen 1987). Gli indicatori di rischio più frequentemente riportati sono la classificazione di Child-Pugh o i suoi componenti, azotemia o creatininemia, l'età e l'abuso attivo di alcool, il sanguinamento attivo all'endoscopia, trombosi portale, epatocarcinoma ed HVPG misurato nelle prime 48 ore dal ricovero.

### Definizioni consigliate

Vengono suggerite le seguenti definizioni, tratte da *consensus confereces* (Burroughs AK-1987, De Franchis R-1992, De Franchis R-1996, De Franchis 2005)

- **Sanguinamento** è il manifestarsi di ematemesi o melena.
- Il momento in cui il paziente viene ricoverato nel primo ospedale è considerato il "**tempo zero**" per l'episodio di sanguinamento.
- **Sanguinamento clinicamente rilevante** è qualunque sanguinamento che richiede 2 o più unità di sangue in 24 ore dal tempo zero.
- **Durata del sanguinamento acuto.** Dal tempo zero all'inizio del primo periodo di 24 ore in cui non c'è alcuna evidenza di sanguinamento attivo (stabilità emodinamica, assenza di ematemesi, stabilità di emocromo; la melena da sola non è indice di sanguinamento attivo se c'è stabilità dell'emocromo). La prima evidenza di sanguinamento dopo questo periodo di 24 ore di stabilità è considerato il primo episodio di *risanguinamento*.
- **Mancato controllo del sanguinamento** Evidenza clinica di persistente sanguinamento e necessità di modificare la terapia. I criteri per definire il fallimento del trattamento entro sei ore o dopo sei ore, concordati in precedenti consensus conferences ( ) non sono stati validati in studi successivi ( ). Nuovi criteri sono stati proposti (de Franchis 2005) ma attendono una validazione prospettiva.

### Trattamento dell'emorragia acuta da varici.

**Trasfusioni di sangue** Esse dovrebbero essere praticate fino ad ottenere valori di Hb di circa 8 g/dl poiché un rapido ripristino del volume ematico perduto con l'emorragia può causare un aumento della pressione portale ed il proseguimento dell'emorragia. Nei pazienti con ascite tesa una paracentesi di piccolo volume riduce la pressione portale (Luca 1993; Kravetz 1997). Anche se l'efficacia di una piccola paracentesi in corso di emorragia acuta non è stata valutata in trial clinici controllati, essa è suggerita da alcuni esperti.

**Antibiotici.** Una meta-analisi in cui sono inclusi 8 RCTs e 789 pazienti ( ) ha dimostrato che l'impiego di antibiotici per la prevenzione delle infezioni in corso di emorragia digestiva nella cirrosi, non soltanto riduce l'incidenza di infezioni batteriche (RR 0.40, 95% CI 0.32, 0.51) ma anche la mortalità (RR 0.73, 95% CI 0.55, 0.95). Gli antibiotici impiegati in questi studi sono fluo-

rochinolonici, amoxicillina/ acido clavulanico, ceftriaxone, imipenem + cilastin ed antibiotici orali non assorbibili (gentamicina, vancomicina, nistatina). Recentemente è stata tuttavia richiamata l'attenzione sulla crescente resistenza ai chinolonici.

Vasopressina. E' stato il primo farmaco vasoattivo impiegato per l'emorragia da varici. La sua efficacia è stata valutata in numerosi RCT (D'Amico 1999). Non viene qui considerata ulteriormente perchè non è in commercio in Italia. Il maggiore problema nell'uso della vasopressina è costituito dagli effetti collaterali relativamente frequenti e severi.

Glipressina. Analogo sintetico della vasopressina, in una meta-analisi di 6 trials è risultato associato a meno frequenti e meno severi effetti collaterali rispetto alla vasopressina pur avendo la stessa o maggiore efficacia nell'interruzione dell'emorragia (Ioannou 2001).

In 4 RCTs contro placebo, la glipressina ha ridotto significativamente il rischio di fallimento nel controllo del sanguinamento e la mortalità (Ioannou 2001).

Inoltre la glipressina, da sola o in associazione alla nitroglicerina, è risultata equivalente al tamponamento esofageo in 2 RCTs, alla somatostatina in 3 e all'octreotide in 1 (D'Amico 1999; Ioannou 2001).

Somatostatina. La somatostatina determina vasocostrizione splancnica probabilmente inibendo la secrezione di ormoni intestinali (Pizcueta 1991; Rodriguez-Perez 1992): alla vasocostrizione splancnica consegue una riduzione del flusso portale e porto-collaterale (Bosch 1981). In 6 RCTs contro placebo o trattamento non attivo la somatostatina (D'Amico 1999;) ha mostrato un'efficacia incerta, probabilmente per l'eterogeneità dei trials stessi.

Due meta-analisi hanno mostrato che la somatostatina è più efficace della vasopressina nel controllo immediato del sanguinamento attivo (D'Amico 1995; Imperiale 1995), ma i due farmaci sono equivalenti per il controllo definitivo; sono equivalenti anche per la mortalità, ma la somatostatina ha significativamente meno effetti collaterali. Inoltre la somatostatina è equivalente alla glipressina, con una frequenza di effetti avversi lievemente minore (21% vs 29%, NS) (D'Amico 1999).

Octreotide. L'octreotide è un analogo sintetico della somatostatina, con un'attività farmacologica simile ma più potente e con un'emivita più prolungata. Tuttavia, alle dosi empiricamente usate per l'emorragia da varici, o anche a dosi maggiori, l'infusione di octreotide non riduce significativamente la pressione portale nè il flusso delle vene azigos. Inoltre è stata anche osservata una rapida desensibilizzazione recettoriale dopo la somministrazione venosa (Escorsell 2001). L'efficacia dell'octreotide come singola terapia è controversa. Dei 4 RCTs che comparano l'octreotide con placebo, non è stato dimostrato alcun beneficio nell'unico in cui octreotide o placebo sono stati impiegati come trattamento iniziale; nei tre in cui è stata eseguita una terapia endoscopica prima o contemporaneamente alla somministrazione di octreotide, è stato trovato un significativo beneficio in 2 studi e quasi significativo nel terzo (D'Amico 1999). Questi risultati suggeriscono che l'octreotide può migliorare l'efficacia della terapia endoscopica, ma se usata da sola probabilmente non ha alcun effetto o ha un effetto molto limitato. Inoltre, nei 4 RCTs, non è stato trovato alcun effetto sul risanguinamento o sulla mortalità. In confronto con altri farmaci vasoattivi, l'octreotide è risultata superiore alla vasopressina nel controllo del sanguinamento in 2 RCTs ed equivalente alla terlipressina in altri 2. Gli effetti avversi erano meno frequenti e severi con l'octreotide che con la vasopressina o la terlipressina, ma la differenza era significativa solo per la vasopressina (D'Amico 1999; Ioannou 2001).

Tamponamento esofageo. Il tamponamento esofageo interrompe temporaneamente l'emorragia da varici, ma è associato ad una elevata frequenza di risanguinamento post tamponamento e di complicanze. Per questo motivo deve essere impiegato solo da personale esperto per il controllo temporaneo dell'emorragia non controllabile con terapia medica ed endoscopica, mentre si provvede per la terapia definitiva. (de Franchis 2005)

Scleroterapia in emergenza. Interrompe l'emorragia in circa 90% dei pazienti, è seguita da complicanze in 10-20% dei pazienti con una mortalità per complicanze di circa 1% (Williams 1996). Quando confrontata alla endoscopia senza terapia endoscopica (*sham endoscopy*) migliora sia il controllo del sanguinamento che la mortalità (Hartigan 1997). In confronto ai farmaci vasoattivi è superiore alla vasopressina per il controllo del sanguinamento, ma non per il risanguinamento e per la mortalità, mentre è equivalente alla glipressina, somatostatina ed octreotide (D'Amico 2003).

Legatura delle varici esofagee in emergenza. Nel trattamento del sanguinamento acuto è probabilmente equivalente alla scleroterapia. Le due tecniche sono state confrontate in un solo trial specificamente disegnato per questo scopo nel trattamento d'emergenza (Lo ), mentre dati relativi al confronto in emergenza sono disponibili in sottogruppi di pazienti in 8 trials per la prevenzione del sanguinamento a lungo termine (de Franchis 1999). La meta-analisi di questi 8 studi insieme all'unico svolto specificamente per il confronto nel sanguinamento acuto, con un totale 288 pazienti analizzabili, mostra che le due tecniche sono equivalenti sia per il controllo del sanguinamento che per la mortalità (de Franchis 1999). La legatura può essere resa particolarmente difficile dal sanguinamento attivo. Tuttavia, se eseguita da endoscopisti esperti può avere la stessa efficacia della scleroterapia (Laine 1995).

Associazione di terapia endoscopica e farmacologica. La combinazione di terapia endoscopica (scleroterapia o legatura) con la terapia farmacologica, è stata confrontata alla terapia endoscopica da sola in 15 RCTs. Due meta-analisi di questi studi hanno confermato che la terapia combinata è più efficace della terapia endoscopica da sola nel controllo immediato del sanguinamento e riduce il rischio di risanguinamento nei primi 5 giorni. Tuttavia la terapia combinata non migliora la mortalità a 5 giorni né la mortalità a 42 giorni (Banares 2002, D'Amico 2002) mentre aumenta significativamente gli effetti avversi (D'Amico 2003). La terapia combinata è stata confrontata con la terapia farmacologica da sola in 2 RCTs. Anche in questo caso la terapia combinata migliora il controllo del sanguinamento senza modificare la mortalità (D'Amico 2002). E' da notare che soltanto due degli RCTs che hanno valutato la terapia combinata hanno usato la legatura, che è diventata negli ultimi anni lo standard per la terapia endoscopica delle varici esofagee nella pratica clinica. Inoltre, usando la terapia combinata, il migliore controllo del sanguinamento nei primi 5 giorni non si è tradotto in un miglioramento della sopravvivenza.

TIPS (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt). Impiegato in emergenza il TIPS arresta praticamente sempre l'emorragia. Questa informazione, ricavata da diverse casistiche non controllate (Burroughs 1999), è stata validata in un solo RCT in cui sono stati randomizzati al TIPS o alla terapia endoscopica e farmacologia solo i pazienti con HVPG  $\geq 20$  mmHg (Monescillo 2004). In questo RCT il TIPS ha ridotto la mortalità da 38% a 17%. Anche se la selezione dei pazienti sulla base dell'HVPG non è applicabile nella pratica clinica, lo studio conferma che nei pazienti ad alto rischio, il TIPS non solo arresta l'emorragia ma riduce significativamente la mortalità. Tuttavia fino a quando non saranno disponibili indicatori del rischio di morte sufficientemente accurati, l'impiego

del TIPS sarà limitato alla relativamente piccola frazione di pazienti (circa 10%) in cui il trattamento farmacologico ed endoscopico non è in grado di interrompere l'emorragia (de Franchis 2005).

**Chirurgia.** Dopo l'introduzione del TIPS nella pratica clinica, gli shunts chirurgici e le procedure di devascularizzazione sono stati sostanzialmente abbandonati. Tuttavia è possibile che in rari pazienti in classe A o B di Child, la chirurgia possa ancora essere la migliore opzione, ma su questo aspetto non sono disponibili studi controllati. Inoltre, i chirurghi in grado di praticare queste procedure, ed in specie in emergenza, sono ormai rari.

## **PREVENZIONE DEL RISANGUINAMENTO DA VARICI ESOFAGEE.**

---

### **Linee guida per la pratica clinica.**

**Tutti i cirrotici che hanno superato un episodio di emorragia devono iniziare una profilassi del risanguinamento.** **1a A**

#### **Pazienti non precedentemente trattati con $\beta$ -bloccanti:**

**I trattamenti appropriati sono Beta bloccanti (1a A), beta bloccanti + nitrati (1bA), legatura endoscopica (1a A), legatura endoscopica + beta bloccanti (1b A). La scelta nel singolo caso può essere legata alla disponibilità locale delle procedure ed alle preferenze del paziente.**

**L'aggiunta della sclerosi alla legatura non è indicata (1a A)**

#### **Pazienti precedentemente trattati con $\beta$ -bloccanti.**

**E' indicata la legatura endoscopica (5 D).**

#### **Pazienti con controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti**

**La legatura endoscopica è indicata (5 D).**

#### **Pazienti che falliscono il trattamento farmacologico ed endoscopico**

**La TIPS è indicata (5 D).**

---

#### **Aree di ricerca.**

- $\beta$ -bloccanti associati a legatura delle varici vs ciascuno dei due trattamenti da solo.
- Valutazione emodinamica degli effetti dei trattamenti.
- Indicatori emodinamici non invasivi di risposta al trattamento.
  - TIPS con stent ricoperti vs legatura + beta-bloccanti

### **Storia naturale**

I pazienti che sopravvivono ad un primo episodio di emorragia da varici esofagee hanno un rischio di risanguinare di circa il 65% entro il successivo anno ed un rischio di morire nello stesso periodo di circa il 30% (dal braccio di controllo di numerosi RCT). Ogni nuovo episodio è ancora oggi gravato da una mortalità superiore al 20% (D'Amico 2003).

Per questo motivo, sin da Baveno I (de Franchis 1992) è stato concordato che tutti i pazienti che sopravvivono ad un episodio di emorragia da varici devono essere considerati a rischio elevato e devono essere trattati per la prevenzione del risanguinamento. Nonostante questa raccomandazione uno studio osservazionale condotto in 30 ospedali italiani tra il 1997 ed il 98 ha stabilito che una terapia per la prevenzione del risanguinamento veniva iniziata in non più del 50% dei pazienti (D'Amico 2003).

Negli ultimi venti anni diversi trattamenti farmacologici, endoscopici e derivativi (chirurgici e radiologici) sono stati valutati attraverso studi controllati e metanalisi. Ciascun trattamento è in grado di ridurre la percentuale di risanguinamento attesa in pazienti non trattati, anche se una comparazione diretta tra i vari trattamenti non è sempre disponibile.

### **Terapie farmacologiche: $\beta$ -bloccanti, associazione beta-bloccanti e nitrati organici**

12 RCTs hanno dimostrato che i  $\beta$ -bloccanti riducono significativamente il rischio di risanguinamento e di morte in confronto al placebo o al trattamento non attivo nei pazienti sopravvissuti ad un primo episodio di emorragia da varici.

L'associazione dei nitrati organici con i  $\beta$ -bloccanti è in grado di potenziare l'effetto emodinamico dei  $\beta$ -bloccanti e di ottenere una ulteriore riduzione dell' HVPG in alcuni pazienti. Nella prevenzione del risanguinamento la terapia associata è stata paragonata ai beta-bloccanti da soli in un unico studio controllato (Gournay 2000) ed è risultata più efficace sul risanguinamento ma non sulla sopravvivenza e gravata da maggiori effetti collaterali. L'associazione dei nitrati organici con i  $\beta$ -bloccanti è stata anche paragonata alla scleroterapia (1 RCT), alla legatura endoscopica (3 RCT) ed alla TIPS (1 RCT). I risultati in termini di risanguinamento sono stati variabili con vantaggi ora a favore della terapia farmacologia ora delle altre terapie ma la sopravvivenza è risultata equivalente. Un problema della terapia farmacologia è che non sempre risulta efficace nel ridurre la pressione portale. Infatti, in tutti gli studi in cui è stato misurato l'HVPG, il trattamento farmacologico è risultato efficace nel ridurlo al di sotto di 12 mmHg ovvero del 20% rispetto ai valori iniziali in solo il 50% dei pazienti trattati. Nei responder la percentuale di risanguinamento è risultata estremamente bassa e migliore di qualunque altro trattamento. Nei non responders tale percentuale è risultata simile a quella osservabile nei pazienti non trattati. Inoltre in uno studio (Bureau Vinel 2002) i non responder all'associazione beta-bloccanti più nitrati hanno presentato una elevata percentuale di risanguinamento anche se sottoposti a legatura endoscopica.

### **Terapie endoscopiche (Scleroterapia, Legatura).**

Numerosi studi controllati e metanalisi permettono di affermare che la legatura ha soppiantato la scleroterapia come metodo endoscopico di scelta finalizzato alla eradicazione delle varici esofagee al fine di attuare una profilassi secondaria del sanguinamento. Rispetto alla scleroterapia i vantaggi della legatura sono la maggiore efficacia sul risanguinamento, la minore incidenza di complicanze ed il minor numero di sedute necessarie. Gli svantaggi sono la tendenza (non statisticamente significativa) ad una più frequente recidiva delle varici dopo aver ottenuto l'eradicazione. La legatura endoscopica associata al nadololo (1 RCT) o al nadololo più sucralfato (1 RCT) sembra più efficace

della legatura da sola in termini di percentuale di risanguinamento e di ricorrenza delle varici dopo l'iniziale eradicazione ma non in termini di sopravvivenza. L'associazione di legatura e sclerosi è stata confrontata alla legatura da sola in 8 RCTs. Una recente metanalisi (Karsan 2005) non ha evidenziato significativi vantaggi dell'aggiunta della scleroterapia alla legatura un termini di prevenzione del risanguinamento, mortalità, durata della terapia al fine dell'eradicazione. Nella terapia combinata l'incidenza di stenosi esofagea è risultata maggiore.

### **Terapia derivativa (TIPS, anastomosi porta-cava chirurgica).**

Il ruolo della TIPS nella profilassi del risanguinamento da varici esofagee è stato valutato in numerosi RCT ed in due meta-analisi. In tutti gli studi la TIPS o la terapia di controllo fu effettuata dopo che il sanguinamento si era arrestato e pertanto non in urgenza. Il trattamento di controllo più frequentemente utilizzato fu la scleroterapia anche se sono disponibili studi in cui la TIPS è stata paragonata alla associazione scleroterapia più beta-bloccanti, alla legatura endoscopica e alla sola terapia medica con beta-bloccanti e nitroderivati. I principali risultati di questi studi possono essere così riassunti: la TIPS riduce di circa la frequenza del risanguinamento di circa il 50% rispetto alle terapie di controllo con una incidenza cumulativa a due anni di eventi emorragici di circa il 20%. Tutti i casi di risanguinamento dopo TIPS sono risultati legati allo sviluppo di una insufficienza dello shunt. La TIPS si associa però ad una più elevata incidenza di encefalopatia e non modifica la sopravvivenza dei pazienti. E' da notare che la TIPS è risultata particolarmente efficace nei pazienti trattati più precocemente rispetto al sanguinamento indice e che recentemente tale metodica è stata proposta come approccio iniziale in pazienti ipertensione portale particolarmente grave (HVPG >20mmHg) al momento del sanguinamento (Monescillo A, 2004). Questo approccio tuttavia, deve essere ulteriormente confermato. Occorre infine notare che finora tutti gli studi controllati sono stati effettuati utilizzando TIPS costruite con stent non ricoperti, mentre l'uso degli stent ricoperti, eliminando il problema delle stenosi dopo TIPS, determina una significativa riduzione degli eventi correlabili alla recidiva dell'ipertensione portale.

Le anastomosi porta-cava chirurgiche determinano risultati analoghi a quelli della TIPS quando confrontate a terapie attive.

La terapia derivativa deve essere pertanto essere considerata come un trattamento di seconda scelta ed applicata solo in caso di fallimento di precedenti trattamenti profilattici. Una definizione di fallimento della terapia primaria dovrebbe essere stabilita a priori.

Un solo studio controllato ha confrontato l'anastomosi porta.cava con protesi interposta ad H alla TIPS con risultati simili in termini di sopravvivenza.

## CONDIZIONI CLINICHE DI IPERTENSIONE PORTALE MENO GRAVI O DI RISCONTRO MENO FREQUENTE

### Le varici gastriche

#### *Linee guida per la pratica clinica*

*- Le varici gastriche devono essere descritte secondo una classificazione riconosciuta e validata (ad esempio la classificazione di Sarin)*

*E' indicato il trattamento nel sanguinamento acuto e nella prevenzione della recidiva.*

*Nel sanguinamento acuto la terapia con adesivi tissutali sembra essere la tecnica endoscopica migliore (1bA). Nella prevenzione della recidiva opzioni possibili sono adesivi tissutali (1bA), TIPS (2bB), beta-bloccanti (2bB), legatura (limitatamente alle varici GOV1) (2bB). Non vi sono dati definitivi sul protocollo ottimale di trattamento.*

#### Aree di ricerca

- storia naturale delle varici gastriche (fattori che condizionano lo sviluppo e l'emorragia)
- definizione delle migliori strategie terapeutiche sulla base di trial clinici controllati correttamente eseguiti.

Le varici gastriche possono essere osservate nello stomaco dei pazienti con ipertensione portale, sia isolate, sia in associazione con le varici esofagee. I valori riportati in letteratura di prevalenza (Hosking 88, Watanabe 88, Sarin 92, Paquet 82, Sarin 2001), e di incidenza di primo sanguinamento e risanguinamento (Paquet 82, Teres 78, Sarin 2001) sono molto variabili in letteratura. E' pure incerto il destino delle varici gastriche dopo scleroterapia della varici esofagee (Hosking 88, Sarin 92, Mathur 90, Hedberg 87, Takase 82, Jorge 83, Zanasi 86). Le ragioni di questa variabilità sono molteplici, tra cui a) difficoltà nella diagnosi, b) differenze nei criteri di classificazione; c) differenze nello stadio di malattia, e prevalenza di pazienti con scleroterapia, d) differenze nell'eziologia della malattia.

Sono stati proposti numerosi metodi per trattare le varici gastriche, tra cui: scleroterapia con sclerosanti tradizionali (Trudeau 85, Sarin 88, Oho 94, Gimson 91), trombina (Williams 94), butil-cianoacrilato (Ramond 89, Sohendra 86, Sarin 2001), TIPS (Kuradusenge 93), intervento chirurgico. Anche la terapia farmacologica potrebbe essere indicata nella prevenzione delle emorragie da varici gastriche. Comunque, fino ad ora non è stato pubblicato nessuno studio clinico controllato su tale argomento.

### *Diagnosi e storia naturale*

Le varici gastriche di solito vengono valutate all'endoscopia secondo la classificazione proposta da Sarin (92). Globalmente le varici gastriche sono piuttosto comuni negli ipertesi portali con varici esofagee, mentre le varici fundiche isolate (cioè in assenza di varici esofagee) sono piuttosto rare. L'emorragia da varici gastriche rappresenta circa il 10% di tutti i sanguinamenti da ipertensione portale (Teres 78, Gatta 94, D'Amico 2003). Le varici gastriche del fundus hanno una tendenza a sanguinare e risanguinare maggiore delle varici esofagee (Bretagne 86, Korula 91).

### *Trattamento*

Non vi sono dati circa l'utilità della profilassi del sanguinamento da varici gastriche, anche se teoricamente varrebbero le stesse considerazioni fatte per le varici esofagee.

Per il trattamento del sanguinamento acuto, si è andato di recente affermando l'uso di adesivi tiusutali, che in serie di pazienti non controllate ha dato eccellenti risultati. Studi di confronto con altre terapie sono comunque assai scarsi: l'obliterazione delle varici gastriche con butil-cianoacrilato è stata confrontata in tre studi con la scleroterapia convenzionale [con etanolamina oleato (Oho 1995; Ogawa 1999) o con alcool assoluto (Sarin 2002)]. In tutti, il butil-cianoacrilato si è dimostrato più efficace nel controllo del sanguinamento, mentre i dati riguardanti la recidiva emorragica e la mortalità sono più eterogenei. Va comunque rilevato che due degli studi non sono trial randomizzati, ed il terzo comprende solo 17 pazienti acutamente sanguinanti. Il butil-cianoacrilato è stato anche confrontato con la legatura endoscopica in un trial randomizzato (Lo 2001), dimostrandosi superiore alla legatura nel controllo del sanguinamento, nella prevenzione delle recidive emorragiche e nella mortalità. Anche il TIPS è stato usato con successo nel trattamento delle varici gastriche sanguinanti (Barange 1999). Purtroppo non esistono studi di confronto tra butil-cianoacrilato e TIPS. Per la prevenzione del risanguinamento può essere presa in considerazione anche la terapia medica con beta-bloccanti.

## **Gastropatia ipertensiva portale**

### *Linee-guida per la pratica clinica*

***La PHG deve essere valutata nel corso di ogni esame endoscopico secondo la classificazione di Baveno (1b,A)***

***Non vi sono precise indicazioni sulla terapia da impiegare in corso di emorragia acuta. L'impiego di terlipressina o somatostatina è considerato razionale (5,D)***

***Per la prevenzione del risanguinamento è indicato l'impiego di beta-bloccanti non selettivi (1b,A)***  
***Il trattamento dell'anemia nei pazienti con stitico emorragico dovrebbe essere basato sull'impiego di ferro (in presenza di iposideremia) e beta-bloccanti non selettivi (5,D)***

***Nei pazienti con frequenti risanguinamenti o in cui l'anemia cronica è difficile da trattare va considerato l'impiego del TIPS(5,D)***



### Aree di ricerca

Trattamento dell'anemia cronica che richiede frequenti emotrasfusioni.

La Gastropatia ipertensiva portale (portal hypertensive gastropathy - PHG) è caratterizzata istologicamente da dilatazione dei capillari e delle venule della mucosa gastrica (Quintero 87, Sarfeh 87) con scarsa infiammazione della mucosa. Il quadro endoscopico è descritto nella scheda tecnica "Metodologia per la valutazione endoscopica". La classificazione delle lesioni endoscopiche proposta nella *consensus conference* di Baveno 1996, è stata recentemente validata in uno studio prospettivo che ne ha dimostrato la buona riproducibilità ( $K > 0.75$ ) e la significativa associazione con il rischio di sanguinamento (Stewart 2003).

La prevalenza e la severità di PHG varia molto nei vari studi disponibili, probabilmente per la differente selezione dei pazienti inclusi (Thuluvat 2002). Alcuni studi hanno mostrato una associazione tra la prevalenza e severità della PHG con la severità della cirrosi, e che la scleroterapia e la legatura endoscopica delle varici possono aumentare il rischio di PHG (Thuluvat 2002). Il decorso clinico della PHG è caratterizzato da anemia cronica iposideremica per sanguinamento gastrico occulto, e da occasionali episodi di sanguinamento manifesto (circa 5% di tutte le emorragie digestive manifeste nella cirrosi).

In nessuno studio è stata valutata l'efficacia di trattamenti per la prevenzione primaria del sanguinamento da PHG. Il sanguinamento acuto dovrebbe essere trattato con gli stessi farmaci vasoattivi impiegati per l'emorragia da varici esofagee, ma anche in questo ambito non sono disponibili RCTs. Un RCT ha dimostrato che il propranololo riduce significativamente il rischio di risanguinamento da PHG (Perez-Ayuso 91).

## Le trombosi portali in corso di cirrosi.

### *Linee-guida per la pratica clinica*

**1) L'ecografia con color-Doppler è sufficiente nella maggior parte dei casi per porre diagnosi di trombosi portale. Non vi sono giustificazioni cliniche a eseguire un follow-up ecografico sistematico di questa condizione.**

**2) Sebbene singoli pazienti siano stati trattati con successo con anticoagulanti, tale terapia non costituisce un'indicazione per la trombosi portale in corso di cirrosi, per la mancanza di trial clinici controllati, e per il rischio di emorragia insito nella terapia con anticoagulanti**

In corso di cirrosi non complicata da epatocarcinoma la trombosi portale (parziale o completa) ha una prevalenza variabile dallo 0,6% (Okuda 85) al 6% (Gaiani 91). In corso di epatocarcinoma è molto più frequente. Le trombosi portali in corso di epatopatia possono essere spontanee, neoplastiche, o chimiche (dopo alcolizzazione).

L'ecografia con color-Doppler è sufficiente per porre diagnosi di trombosi portale nella gran parte

dei casi. Ulteriori indagini sono indicate solo quando l'ecografia sia limitata da motivi tecnici (meteorismo) o sia dubbia. In tali casi è suggerita la RMN con studio vascolare, se disponibile. In caso di valutazione per trapianto o per intervento chirurgico è opportuna l'angiografia.

Le trombosi portalì spontanee possono essere asintomatiche, se segmentarie o lobari, oppure se parietali della vena porta. In genere tendono a determinare un peggioramento della funzione epatica e dell'ipertensione portale. Di maggior gravità sono le trombosi complete del sistema portale, che determinano sia un peggioramento della funzione epatica che dell'ipertensione portale con incremento del rischio di sanguinamento digestivo e di scompenso ascitico.

Non è possibile prevedere la comparsa di trombosi portale, sebbene il riscontro di flussi molto lenti, stagnanti o ondulanti nella vena porta possa essere associato a successiva comparsa di trombosi portale.

Sebbene singoli pazienti siano stati trattati con successo con anticoagulanti, tale terapia non costituisce un'indicazione per la trombosi portale, per la mancanza di trial clinici controllati, e tenendo conto anche del rischio di emorragia insito nella terapia con anticoagulanti.

L'ecografia Doppler consente di seguire l'andamento nel tempo di una trombosi portale. Al di fuori del paziente in attesa di trapianto, non vi sono precise indicazioni ad eseguire un follow-up ecografico.

Le trombosi portalì chimiche si riscontrano come complicanza locale di manovre invasive sul fegato, in particolare alcolizzazione percutanea di epatocarcinomi. La trombosi portale neoplastica che complica un epatocarcinoma localizzato trasforma la malattia in stadio IV, cioè diffusa, e comporta pertanto conseguenze sulla prognosi e sulla possibilità di trattamenti (che diventano necessariamente palliativi). La trombosi neoplastica non mostra ricanalizzazione spontanea e tende invece ad estendersi, peraltro in tempi non prevedibili. La distinzione tra trombosi chimica/spontanea e neoplastica in un paziente con epatocarcinoma su cirrosi si basa su:

criteri di certezza:

- esame citologico positivo di prelievo citoaspirato ecoguidato del trombo (Duchmann 95);
- riscontro di segnali Doppler neovascolari ad alta frequenza all'interno del trombo (Lencioni 95)

criteri di probabilità:

- localizzazione della trombosi nel segmento sede della neoplasia in assenza di un trattamento loco-regionale.

Una trombosi portale neoplastica può non essere preceduta da alcuna lesione focale ecograficamente evidente, e presentarsi perciò come unica manifestazione morfologica di un epatocarcinoma invasivo

## Le trombosi portalì in assenza di cirrosi

### *Linee-guida per la pratica clinica*

*L'ostruzione portale extraepatica deve essere sospettata nei pazienti con varici esofagee senza segni evidenti di epatopatia.*

*- Si considera recente un'ostruzione portale se il paziente presenta sintomi (dolore addominale, ascite, febbre, segni di stasi venosa intestinale) in assenza di cavernoma portale e di circoli collaterali. Si considera cronica se è presente un cavernoma portale.*

*Condizioni trombofiliche acquisite o congenite dovrebbero essere ricercate in tutti i pazienti con trombosi portale.*

*L'ecografia con color-Doppler è sufficiente nella maggior parte dei casi per porre diagnosi di trombosi portale. Non vi sono giustificazioni cliniche a eseguire un follow-up ecografico sistematico di questa condizione.*

*Nelle ostruzioni portalì recenti è indicata l'anticoagulazione per almeno 3 mesi (e indefinitivamente nei pazienti con documentata diatesi trombofilica). (5D)*

*Le terapie dell'emorragia acuta è in gran parte la stessa di quella dei pazienti cirrotici. (5D)*

*Nella ostruzioni portalì croniche, quale profilassi delle emorragie possono essere proposti i beta-bloccanti o la terapia endoscopica; nella prevenzione della recidiva la terapia endoscopica è efficace. (1bA)*

Nei paesi occidentali le trombosi portalì in assenza di cirrosi rappresentano circa il 5-10% di tutte le forme di ipertensione portale, ed una percentuale ancora maggiore nei bambini. Le cause sono varie, e comprendono infezioni addominali, invasione neoplastica dei vasi portalì, compressione ab-extrinseco, traumi. Recentemente è stata osservata la frequente associazione con alterazioni congenite o acquisite dei processi coagulativi che portano ad uno stato trombofilico (deficit di antritrombina III, di proteina C, o proteina S, sindromi mieloproliferative) (Valla 88, Orozco 88).

La storia naturale della condizione non è ben conosciuta, in quanto molte forme asintomatiche sfuggono alla diagnosi, e la diagnosi spesso è formulata al momento dell'emorragia (Webb e Sherlock 79). La più ampia diffusione dell'ecografia dovrebbe rendere più facile la diagnosi in stadi più precoci.

A conferma dell'opinione generalmente sostenuta sulla base di esperienze non controllate (Dilawari 87, Valla 90), i pochi studi di storia naturale dimostrano che il rischio di emorragia e di morte è notevolmente minore di quello di pazienti con cirrosi con ipertensione portale di pari gravità (Merkel 92, Orozco 94, Condat 2001, Janssen 2001).

La diagnosi deve essere sospettata in tutti i pazienti con varici esofagee che presentano un quadro biochimico epatico normale o con modeste alterazioni, tanto più se il quadro istologico epatico è normale o con lesioni aspecifiche (Triger 87). Si ottiene la conferma diagnostica con l'ecografia (possibilmente con color-Doppler) che mostra la presenza di materiale ecogenico nel tronco della vena porta con assenza di flusso, o la sostituzione della vena porta da parte di un cavernoma. Ulteriori indagini sono indicate solo quando l'ecografia sia limitata da motivi tecnici o sia dubbia.

Terapia:

In presenza di uno stato trombofilico è indicata la terapia anticoagulante, non tanto con lo scopo di ottenere la riperfusione della vena porta (possibile solo se la trombosi è di recente insorgenza), quanto con quello di evitare l'estensione della trombosi o la recidiva in altra sede (Valla 90, Condat 2000). Le indicazioni terapeutiche in relazione alle emorragie digestive non sono supportate da studi clinici controllati, per la rarità della condizione. Le presenti considerazioni si basano sull'analisi di serie consecutive o sulla osservazione che pazienti con trombosi portale sono stati inclusi in studi clinici controllati che contenevano in maggioranza altre eziologie di ipertensione portale.

Nei pazienti con varici senza pregresso sanguinamento è stata suggerita l'astensione da ogni terapia (Triger 87), oppure la profilassi con beta-bloccanti (Valla 90).

E' opinione comune che il trattamento dell'emorragia acuta nella trombosi portale senza cirrosi segua in gran parte gli stessi criteri previsti per quello della ipertensione portale in corso di cirrosi. Nella prevenzione della recidiva sono stati suggeriti l'intervento chirurgico di decompressione portale (se si ha a disposizione un vaso portale di dimensioni adeguate) o di devascularizzazione portale (Alvarez 83, Lasty 94), la scleroterapia (Chawla 90), la legatura delle varici (Price 96), o i beta-bloccanti (Valla 90). Non vi sono studi comparativi tra i vari trattamenti (ad eccezione di uno studio pediatrico – Ali Zargar 2002), e quindi tutte queste opzioni devono considerarsi accettabili.

Nella trombosi isolata della vena splenica (ipertensione portale del lato sinistro) è ragionevole proporre la semplice splenectomia (Turrill 69) perché rimuove la causa dell'ipertensione portale, anche se deve essere considerato il rischio di trombosi portale dopo splenectomia.

## ULTERIORI OSSERVAZIONI

Infine, la Commissione osserva che, sebbene le presenti linee-guida siano state formulate principalmente ad uso dei medici pratici, esse possono essere utili anche ad altre figure, come gli esperti incaricati di individuare le linee di politica sanitaria e di utilizzazione dei farmaci. In particolare, la Commissione sottolinea che vi sono alcune differenze tra le linee-guida proposte sulla base dell'evidenza scientifica disponibile, e le attuali indicazioni di farmaci o presidi, secondo quanto risulta dalle schede tecniche ministeriali e dai foglietti illustrativi. La Commissione rileva che queste discrepanze possono essere dovute almeno in parte allo scarso ritorno economico per le aziende produttrici derivante dalla revisione delle schede tecniche, e chiede che, in assenza di iniziativa da parte delle aziende interessate, gli organi tecnici preposti alla revisione periodica delle indicazioni alla terapia si facciano promotori di questa revisione.



## **APPENDICE**

## **SCHEDE TECNICHE**

## Scheda tecnica METODOLOGIA PER LA VALUTAZIONE ENDOSCOPICA

- 1) Ove non si usi un videoendoscopio, è consigliabile regolare la luminosità su valori intermedi, in modo da cogliere con esattezza i dettagli della mucosa esofagea.
- 2) La valutazione delle caratteristiche delle varici esofagee va fatta alla fine dell'esame, durante l'estubazione e dopo aver aspirato il più possibile l'aria dallo stomaco.
- 3) E' opportuno eseguire sempre una esplorazione completa di esofago, stomaco e duodeno, perché possono coesistere lesioni gastriche, duodenali ed esofagee. E' consigliabile raggiungere il duodeno discendente il più rapidamente possibile ed effettuare il rilievo delle caratteristiche endoscopiche in fase di uscita.
- 4) A livello duodenale si dovrà valutare la presenza di lesioni mucose o di varici duodenali. Queste ultime sono una causa rara di sanguinamento.
- 5) Nella esplorazione dello stomaco si valuterà la presenza di lesioni mucose o di varici. Tra le prime, oltre alle lesioni ulcerative, si ricercheranno i segni di gastropatia ipertensiva portale (PHG). I segni elementari della gastropatia, secondo la classificazione NIEC, sono: Segno del Mosaico, Punti Rossi, Macchie Rosso Ciliegia e Punti Bruno- Neri. Nella Consensus Conference di Milano 1992, si convenne di considerare come Gastropatia Lieve il Segno del Mosaico, come Gastropatia Grave i segni rossi di qualunque tipo, e di considerare i punti bruno-neri come un segno non specifico per l'ipertensione portale. Uno o più segni di PHG sono presenti con frequenza variabile nei pazienti cirrotici (nello studio NIEC: 63% circa nei cirrotici e 17% circa nei non-cirrotici). Una rara alterazione mucosa gastrica che si può riscontrare in pazienti con ipertensione portale e in altre condizioni non collegate ad epatopatia cronica, e che può provocare sanguinamento, è la Ectasia Vascolare Antrale Gastrica (GAVE, detta anche Watermelon Stomach). Essa si distingue dalla PHG per la localizzazione esclusiva all'antro, e istologicamente per la proliferazione di elementi fibroepiteliali e per la presenza di microtrombi. La sua importanza clinica è modesta data la notevole rarità.
- 6) Per quanto si riferisce alle varici gastriche (Sarin, Kim 97), esse vanno sempre valutate con lo stomaco completamente disteso: infatti, con distensione gastrica solo parziale è facile scambiare per varici delle pliche gastriche. Talvolta la distinzione tra varici gastriche e pliche mucose è impossibile con la sola endoscopia.
- 7) Varici esofagee: sono consigliate le classificazioni proposte dalla Japanese Research Society for Portal Hypertension (JRSPH 1980) o dall'Italian Liver Cirrhosis Project (ILCP 1987). Della classificazione JRSPH è opportuno riportare sempre la localizzazione delle varici, il colore, le dimensioni, la presenza ed il grado dei segni rossi; della classificazione ILCP è opportuno riportare sempre la localizzazione, le dimensioni espresse come percentuale del raggio dell'esofago, la percentuale di lume occupato dalle varici ed il colore. Altri parametri sono opzionali, perché soggetti ad importante variabilità interosservatore, o di scarso significato clinico. Le dimensioni delle varici vanno valutate sempre a piena distensione dell'esofago. Nella valutazione si considererà sempre il reperto più grave presente (ad esempio, se vi sono un tronco di I grado e uno di II grado, si riporterà: "varici di II grado". Benchè non sia riportata una associazione tra numero di tronchi varicosi e rischio emorragico, è opportuno registrare il numero dei tronchi e le loro dimensioni per avere termini di confronto in corso di terapia endoscopica.

Per valutare il rischio di emorragia in pazienti senza pregressa emorragia e prima di iniziare una eventuale terapia profilattica, sono consigliati gli indici predittivi proposti dal NIEC (Niec 88) e dall'ILCP (Zoli 96). L'indice NIEC comprende le dimensioni delle varici secondo la classificazione giap-

ponese, la presenza ed il grado dei segni rossi, e la classe di Child-Pugh, mentre l'indice ILCP è costituito dalla grandezza delle varici, e dalla presenza di gastropatia congestizia e di varici gastriche.

Sono criteri diagnostici per emorragia da varici esofagee o gastriche i seguenti aspetti endoscopici:

- visione di una varice attivamente sanguinante
- visione di un coagulo adeso o un tappo di fibrina su una varici (o un'ulcera nerastra su una varice gastrica)
- presenza di varici esofagee o gastriche come unica possibile lesione emorragipara, purché l'esame sia eseguito entro 24 ore

Criteri per emorragia acuta da gastropatia ipertensiva portale:

- visione della mucosa che sanguina diffusamente senza lesioni sottostanti visibili

#### Classificazione NIEC del rischio di prima emorragia

PARAMETRO	VALORE	PUNTI
<b>A Classe di Child:</b>	<b>A</b>	<b>6.5</b>
	<b>B</b>	<b>13.0</b>
	<b>C</b>	<b>19.5</b>
<b>+ B Grandezza delle varici</b>	<b>F1</b>	<b>8.7</b>
	<b>F2</b>	<b>13.0</b>
	<b>F3</b>	<b>17.4</b>
<b>+ C Red wale markings</b>	<b>assenti</b>	<b>3.2</b>
	<b>lievi</b>	<b>6.4</b>
	<b>moderati</b>	<b>9.6</b>
	<b>severi</b>	<b>12.8</b>

**Rischio stimato di prima emorragia ad un anno secondo l'indice NIEC**

<b>PUNTEGGIO (A + B + C)</b>	<b>PROBABILITA' DI EMORRAGIA</b>
<b>0-20.0</b>	<b>1.6%</b>
<b>20.1-25.0</b>	<b>11%</b>
<b>25.1-30.0</b>	<b>14.8%</b>
<b>30.1-35.0</b>	<b>23.3%</b>
<b>35.1-40</b>	<b>37.8%</b>
<b>&gt; 40.0</b>	<b>61.9%</b>

**Classificazione ILCP del rischio di prima emorragia**

<b>PARAMETRO</b>	<b>VALORE</b>	<b>PUNTI</b>
<b>A Grandezza della varice più grande in % del raggio</b>	<b>0-100%</b>	<b>x 0.0395</b>
<b>+ B Gastropatia ipertensiva portale</b>	<b>assente</b>	<b>0</b>
	<b>lieve o moderata</b>	<b>0.878</b>
	<b>severa</b>	<b>1.756</b>
<b>+ C Varici gastriche</b>	<b>assenti</b>	<b>0</b>
	<b>presenti</b>	<b>0.705</b>

**Rischio stimato di prima emorragia ad un anno secondo l'indice ILCP**

<b>PUNTEGGIO (A + B + C)</b>	<b>PROBABILITA' DI EMORRAGIA</b>
<b>0-2.56</b>	<b>0-20%</b>
<b>2.57-3.25</b>	<b>21-40%</b>
<b>3.26-3.97</b>	<b>41-60%</b>
<b>3.98-4.51</b>	<b>61-80%</b>
<b>&gt; 4.51</b>	<b>81-100%</b>



## Scheda tecnica: METODOLOGIA PER L'ESECUZIONE DELL' ESAME ECOGRAFICO ED ECO-DOPPLER

### Attrezzatura e preparazione paziente:

- ecografo real-time, possibilmente dotato di Doppler pulsato.
- sonde di tipo convex oppure settoriali a frequenza ultrasonora compresa tra 3.5 e 5 MHz.
- Color e Power Doppler: possono rendere in alcune situazioni più accurato l'esame (ad esempio trombosi portale subtotale) o abbreviare i tempi (identificazione decorso e asse vena porta), ma non sono indispensabili per l'esecuzione di un esame di primo livello.
- il malato va studiato in posizione supina, a digiuno da almeno otto ore, in condizioni di riposo. Le misure quantitative vanno effettuate in condizioni di respirazione normale sospesa.

### Riferimenti per la valutazione B-mode:

- valutazione ectasia sistema portale: misurazione del diametro trasversale della vena porta - pervia - dall'interno della parete anteriore all'interno della parete posteriore, durante la visualizzazione del vaso secondo il suo asse maggiore, nel punto in cui incrocia la vena cava inferiore, o comunque nel punto più prossimale di visualizzazione. Un diametro superiore a 13 mm fornisce una sensibilità intorno al 50% ed una specificità di oltre il 95% per la diagnosi di ipertensione portale (Bolondi 82 e 84). In alternativa si può misurare nelle stesse condizioni il diametro antero-posteriore della vena splenica ove incrocia la linea mediana, considerando come ectasia significativa un diametro superiore a 10 mm (Bolondi 82): tale reperto è meno specifico della valutazione del tronco portale.
- la misura del diametro portale deve essere possibilmente effettuata sulla immagine visualizzata in B-mode senza Color o Power Doppler. Infatti la visualizzazione del lume portale con Color o Power Doppler potrebbe in alcuni casi, a seconda della qualità dell'immagine e della regolazione dell'apparecchiatura, sovra o sottostimare le dimensioni del lume.
- valutazione elasticità del sistema portale agli atti del respiro: va valutata in prossimità della loro confluenza come cambiamento percentuale del calibro della vena mesenterica sup o della vena splenica tra le fasi inspiratoria ed espiratoria di una ventilazione forzata. Un cambiamento inferiore al 10% è specifico di ipertensione portale ed ha sensibilità superiore al 90% (Bolondi 84)
- dimensioni della milza: vanno valutate come diametro bipolare in una scansione passante per l'ilo, che mostri la maggior sezione possibile della milza. Non esistono criteri codificati per la diagnosi di splenomegalia, comunque l'aumento dimensionale è stato considerato lieve-moderato se il diametro è superiore a 12 cm, ma inferiore a 14 cm, discreto se tra 14 e 16 cm, marcata se superiore a 16 cm. Una ulteriore metodica per valutare la splenomegalia è quella di misurare l'area di sezione della milza, mediante una traccia disegnata manualmente sullo schermo, nella medesima scansione descritta in precedenza (Bolondi 91 Liver); per tale parametro è stato proposto un limite superiore di normalità di 45 cm<sup>2</sup>.

### Procedura consigliata per la misurazione della velocità del flusso portale e dell'indice di congestione

Il congestion index della vena porta è un indice indiretto di ipertensione portale e si calcola come rapporto tra area di sezione della vena porta in cm<sup>2</sup> e velocità media del flusso ematico nella medesima sede espresso in cm/sec. Il valore di tale indice correla con le dimensioni delle varici, la resistenza portale ed il rischio di sanguinamento (Moryasu 1986, Sacerdoti 95, Siringo 1994). La velocità media può essere misurata direttamente sulla traccia Doppler dall'apparecchiatura o calcolata come 57% della media delle velocità massime.

Le seguenti modalità sono consigliate per ottimizzare la riproducibilità (Sabba 95):

- Misurazioni eseguite a digiuno, dopo almeno 20 minuti di riposo, in condizioni di respirazione normale sospesa
- Scansione longitudinale della vena porta.
- Collocazione del volume campione al centro della vena porta, nel tratto che incrocia l'arteria epatica, in modo da coprire circa la metà del diametro del vaso.
- Angolo Doppler inferiore a  $55^\circ$
- PRF=4kHz e filtro di parete=100 Hz
- Registrazione contemporanea dei tracciati Doppler e bidimensionale
- Calcolo della media delle velocità massime della vena porta ottenuto registrando due cicli cardiaci compresi tra tre artefatti da parete arteriosa.
- Misurazione del diametro della vena porta dalla superficie luminale della parete anteriore a quella della parete posteriore (come descritto nel paragrafo precedente).
- Utilizzazione della media di tre misurazioni affidabili.

Seguendo tale procedura è stato possibile ridurre il coefficiente di variazione tra osservatori all'8% per la VFP e al 19.7% per il CIVP.

## **Scheda tecnica METODOLOGIA PER L'ESECUZIONE DEL CATETERISMO DELLE VENE SOVRAEPATICHE**

La procedura può essere eseguita a partire da una vena del braccio, dalla femorale, o dalla giugulare. La giugulare è indicata se si deve eseguire biopsia transvenosa o Tips, altrimenti è preferibile la via femorale. Non sono chiaramente definiti i valori minimi degli indici di coagulazione necessari per poter eseguire con sicurezza la procedura. La misurazione deve essere eseguita a digiuno da almeno 8 ore, a riposo da almeno un'ora. Per occludere una vena sovraepatica di diametro adeguato, rappresentativa della situazione emodinamica di tutto il fegato, è necessario impiegare un catetere di calibro F7 o superiore, dotato di palloncino di almeno 2 ml di volume. Il palloncino può venire gonfiato con CO<sub>2</sub>, o mezzo di contrasto diluito 1/10. L'uso di cateteri senza palloncino è sconsigliato. E' necessario utilizzare un trasduttore di pressione calibrato, in grado di registrare pressioni nel range delle pressioni venose, ed un registratore in grado di fornire tracciati permanenti delle misurazioni pressorie. La registrazione della pressione occludente deve essere prolungata per circa un minuto e quella della pressione libera per circa 30 secondi.

Sono criteri di adeguatezza dell'occlusione di una vena sovraepatica:

- 1) assenza di reflusso nella sovraepatica al di là del palloncino dopo iniezione distale di una piccola quantità di mezzo di contrasto;
- 2) deformazione del palloncino a contatto con le pareti della vena sovraepatica.
- 3) stabilità del tracciato pressorio

Sono criteri di adeguata posizione sovraepatica libera:

- 1) deflusso libero del mezzo di contrasto nella sovraepatica interessata;
- 2) tracciato pressorio con morfologia simile a quello della pressione venosa centrale

I valori di pressione sovraepatica occludente e libera devono essere misurati in 3 posizioni diverse, possibilmente in almeno due vene sovraepatiche diverse. Il valore finale è la media delle tre misurazioni. E' opportuno che si ottengano tracciati permanenti delle misurazioni, in modo da poter escludere la presenza di artefatti. Anche se non sono note stime formali del rischio di complicanze conseguenti alla procedura, tutti gli esperti concordano che il rischio è molto basso.

A causa delle relazioni tra volume circolante e pressione portale, il GPE risulta meno elevato in condizioni in cui il volume circolante è ridotto, come in immediata successione ad una paracentesi massiva o ad un'emorragia digestiva. La misurazione dovrebbe essere rimandata ad un momento in cui il volume circolante sia stabilizzato. Ulteriori dettagli tecnici sono disponibili in una recente review di Groszmann e Wongcharatrawe (2004).

## **Scheda tecnica PROCEDURE CONSIGLIATE PER L'ESECUZIONE DELLA TERAPIA MEDICA IN PROFILASSI O PREVENZIONE DELLA RECIDIVA**

### **Farmaci:**

I farmaci indicati sono i beta-bloccanti non cardioselettivi (propranololo o nadololo); in prevenzione della recidiva possono essere associati i nitroderivati a lunga durata d'azione (isosorbide-5-mononitrato). Non vi sono evidenze supportate da RCT per l'impiego di altri farmaci in profilassi o prevenzione dell'emorragia.

### **Indicazioni:**

Per i beta-bloccanti non cardioselettivi esistono le seguenti indicazioni cliniche:

- 1) Profilassi primaria dell'emorragia da varici esofagee o gastriche in soggetti con varici a rischio emorragico (vedi pag. 13);
- 2) Prevenzione della recidiva emorragica dopo emorragia da varici esofagee o gastriche;
- 3) Prevenzione della recidiva emorragica dopo emorragia da gastropatia congestizia.

L'associazione beta bloccanti+nitroderivati è indicata nella prevenzione della recidiva.

### **Controindicazioni:**

per i beta-bloccanti non cardioselettivi:

- 1) blocco A-V ed altre aritmie ipocinetiche
- 2) scompenso di cuore
- 3) asma bronchiale e broncopneumopatia cronica ostruttiva
- 4) arteriopatia obliterante
- 5) diabete mellito in terapia insulinica
- 6) reazioni di ipersensibilità

per i nitroderivati:

- 1) glaucoma ad angolo chiuso
- 2) reazioni di ipersensibilità

### **Efficacia**

Secondo gli studi di meta-analisi, l'efficacia attesa della terapia medica si configura in una riduzione intorno al 50% del rischio basale di emorragia (sia prima emorragia che recidiva).

### **Effetti collaterali**

Effetti collaterali che richiedono la sospensione della terapia compaiono nel 5-25% dei pazienti. Essi includono:

beta-bloccanti: ipotensione sintomatica, scompenso di cuore, crisi asmatiche, blocco AV, impotenza.

In casi sporadici è stata segnalata la comparsa di encefalopatia epatica.

nitroderivati: ipotensione sintomatica, cefalea intollerabile.

In un singolo caso è stata segnalata la comparsa di problemi rianimatori in corso di emorragia digestiva, per il mancato adeguamento della frequenza cardiaca alle condizioni del circolo. Considerando l'esperienza fin qui accumulata con l'uso dei beta-bloccanti, questa eventualità deve essere considerata rara. Nel caso si presentasse, può essere corretta con la somministrazione di glucagone o beta-adrenergici.

Modalità consigliate per l'esecuzione della terapia ed il follow up:

Terapia con beta-bloccanti:

Prima di iniziare la terapia, è essenziale accertarsi della assenza delle controindicazioni: l'anamnesi, l'esame clinico, e l'ECG sono sufficienti per escludere controindicazioni nella maggior parte dei soggetti. La terapia viene iniziata con dosi limitate di farmaco (propranololo: 20 mg x2; nadololo: 40 mg x 1) misurando la frequenza cardiaca a riposo dopo almeno 2 ore dall'assunzione del farmaco. L'obiettivo per il dosaggio della terapia è quello di ridurre la frequenza cardiaca del 20-25%. Se dopo almeno tre giorni di terapia non si è raggiunto l'obiettivo, si aumenta il dosaggio (es. propranololo 40 mg x 2; nadololo 80 mg x1). Se dopo almeno altri 3 giorni di terapia non si raggiunge l'obiettivo si aumenta ulteriormente il dosaggio. La dose massima impiegata nella terapia dell'ipertensione portale è di 120 mg x 2 per il propranololo e di 160 mg x1 per il nadololo.

Successivi controlli della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa saranno opportuni settimanalmente nel primo mese, e successivamente su base mensile.

Va tuttavia ricordato che mentre il mancato raggiungimento della frequenza cardiaca prevista è un criterio predittivo di mancata efficacia, il raggiungimento dei valori attesi non garantisce il conseguimento di una adeguata riduzione della pressione portale.

Specialmente nell'indicazione prevenzione della recidiva da varici, perciò, sarebbe opportuno valutare la risposta alla terapia misurando l'HVPG prima e dopo 1-3 mesi di terapia; una riduzione dell'HVPG a meno di 12 mmHg o di almeno il 20% costituisce infatti il principale fattore predittivo noto di efficacia clinica. Attualmente tale procedura è disponibile solo in centri particolarmente attrezzati, ma è auspicabile una maggior diffusione di questa metodologia.

Anche se non vi sono chiare evidenze sul significato clinico della valutazione endoscopica in corso di terapia, essa viene generalmente eseguita su base semestrale in prevenzione della recidiva ed annuale in profilassi primaria.

Terapia con nitroderivati:

La associazione con i nitroderivati deve essere iniziata dopo aver definito la dose ottimale di beta-bloccante. La terapia non viene dosata in base all'effetto sulla frequenza cardiaca, ma viene regolata in dosi crescenti a partire da 10 mg x 2, limitate dalla tollerabilità individuale. Non vi sono precise indicazioni sulle dosi massime da somministrare, ma la maggior parte dei pazienti viene trattato con dosi comprese tra 20 e 80 mg die in 2-3 somministrazioni.

## **Scheda tecnica PROCEDURE CONSIGLIATE PER L'ESECUZIONE DELLA TERAPIA MEDICA IN ACUTO**

### **Farmaci**

I farmaci impiegabili sono la glipressina, la somatostatina e l'octreotide.

I dosaggi impiegati nei trial clinici sono stati variabili. Pertanto non esistono indicazioni tassative su questo punto; comunque sono consigliati i seguenti schemi posologici:

glipressina: 1-2 mg e.v. ogni 4-6 ore per 24-48 ore

somatostatina: 50-250 mcg bolo e.v. seguito da 250 mcg/h e.v. per 24-120 ore

octreotide: 50-100 mcg bolo e.v. + 25-50 mcg/h e.v. per 24-120 ore.

La durata del trattamento non è chiaramente stabilita sulla base di studi clinici controllati di confronto tra schemi posologici, ma è considerato appropriato proseguire la terapia farmacologica per 2-5 giorni. Per la Glipressina c'è una minore esperienza col trattamento prolungato. Può essere pertanto opportuno ridurre il dosaggio ad 1 mg ogni 6 ore dopo 48 ore di trattamento.

### **Indicazioni**

emorragia digestiva in paziente con cirrosi in attesa di diagnosi endoscopica

emorragia digestiva da varici esofagee o gastriche (eventualmente in associazione con terapia endoscopica)

### **Controindicazioni**

glipressina: ipertensione arteriosa severa, angina pectoris, infarto miocardico recente, aritmie ventricolari, pregresso ictus cerebrale, iponatremia severa.

somatostatina/octreotide: nessuna

### **Effetti collaterali e complicanze della terapia:**

glipressina: la maggior parte delle complicanze riscontrate con la vasopressina possono comparire anche in corso di terapia con glipressina, anche se la frequenza è minore. Le complicanze descritte con vasopressina includono: crisi ipertensiva, angor, aritmie ventricolari, infarto miocardico, infarto mesenterico, necrosi cutanea, iponatremia severa.

somatostatina/octreotide: compaiono con frequenza molto minore, e sono costituite prevalentemente da squilibri dell'omeostasi glicidica (iperglicemia o ipoglicemia), crisi ipertensive, diarrea. Molto raramente sono di entità tale da richiedere la sospensione della terapia.

## Scheda tecnica : PROCEDURE CONSIGLIATE PER LA TERAPIA ENDOSCOPICA DELL'IPERTENSIONE PORTALE

### SCLEROTERAPIA DELLE VARICI ESOFAGEE (SEV)

La SEV è stata usata per la prima volta oltre 50 anni fa.

#### *Principio*

La SEV consiste nell'iniezione di un agente sclerosante (v. sotto) nel lume delle varici o in prossimità di queste. Nella situazione acuta, lo scopo della SEV è di ottenere l'emostasi provocando trombosi del vaso sanguinante e/o comprimendo il vaso dall'esterno, aumentando la pressione tissutale attraverso l'iniezione di liquido sclerosante nella sottomucosa, in prossimità del vaso stesso. Nel medio-lungo periodo, l'infiammazione della parete delle varici e/o della mucosa e sottomucosa esofagea provoca fibrosi sia della varice che della parete esofagea, a cui consegue l'obliterazione della varice.

#### *Tecnica*

La SEV è oggi praticata con endoscopi flessibili, senza impiegare alcuna attrezzatura speciale oltre l'endoscopio e l'ago da sclerosi (tecnica 'a mano libera'). Comunemente vengono usati aghi monouso di calibro 25 o 23, di 3.6-5.7 mm di lunghezza. Nella maggior parte dei casi, la SEV viene eseguita sotto blanda sedazione e.v. (benzodiazepine). I pazienti disorientati, agitati o incoscienti che sanguinano attivamente possono richiedere sedazione profonda (propofol) con intubazione tracheale per prevenire l'aspirazione di sangue nelle vie aeree durante la procedura. Quando vi è sanguinamento attivo, è auspicabile l'uso di un endoscopio a canale largo per facilitare la rimozione di coaguli e secrezioni.

Poiché la presenza di varici esofagee non esclude la presenza di altre cause di sanguinamento, si deve sempre eseguire un esame completo di esofago, stomaco e duodeno. Se si identifica una sede di sanguinamento attivo all'inizio dell'esame, la lesione sanguinante viene trattata immediatamente, e l'esame della parte alta del tubo digerente viene completato dopo aver ottenuto l'arresto del sanguinamento.

Si iniziano le iniezioni alla giunzione gastro-esofagea o subito a monte di questa, iniziando con la varice in posizione più declive, e procedendo circolarmente. Dopo avere iniettato tutte le varici alla giunzione gastro-esofagea, le iniezioni vengono ripetute a 2-5 cm più cranialmente. Il volume di sostanza sclerosante iniettata ad ogni iniezione varia da 1 a 5 ml. Si dovrebbe evitare di eseguire iniezioni nell'esofago medio o prossimale (a meno di 30 cm dagli incisivi), perché la sostanza sclerosante iniettata a questo livello potrebbe sfuggire dalle varici nella vena azygos e nella circolazione polmonare, dove possono verificarsi effetti indesiderati.

Dopo l'arresto del sanguinamento, i Pazienti solitamente vengono inseriti in programmi di prevenzione a lungo termine. Quando si sceglie di continuare con la SEV a lungo termine, la maggior parte degli endoscopisti esegue le sedute successive a intervalli di 1 settimana. L'obiettivo della SEV a lungo termine è di ottenere l'obliterazione (cioè la scomparsa di tutte le varici nei 5 cm distali dell'esofago, o la loro riduzione a cordoncini fibrosi).

Per ottenere l'obliterazione, possono essere necessarie da 3 a 6 sessioni di SEV. Dopo l'obliterazione delle varici, si eseguono endoscopie di controllo a intervalli di 3 mesi durante il primo anno, e di 6-12 mesi successivamente.

Occorre sottolineare che, con l'avvento della legatura endoscopica, la scleroterapia trova oggi la sua principale applicazione nel sanguinamento acuto, quando la legatura sia di difficile esecuzione. Nella profilassi delle recidive la legatura ha oggi totalmente soppiantato la scleroterapia, poichè è più efficace e gravata da minori complicanze. (de Franchis 1999).

#### *Agenti Sclerosanti*

I diversi ricercatori hanno usato una varietà di agenti sclerosanti : i più usati sono il polidocanolo 1-3% e l'etanolamina oleato 5% in Europa, il sodio morruato 5% e il sodio tetradecilsolfato in America. In mani esperte, tutti gli sclerosanti usati hanno dato buoni risultati ed hanno mostrato caratteristiche di sicurezza simili.

#### *Sede delle iniezioni*

Benchè alcuni Autori suggeriscano di eseguire le iniezioni nel lume delle varici, allo scopo di obliterare le varici, ed altri propongono di eseguire numerose iniezioni di piccolo volume nelle vicinanze delle varici, per produrre uno strato protettivo di tessuto fibroso sui vasi, che rimarrebbero inalterati, è stato dimostrato che una significativa proporzione di iniezioni che si intendono intravaricose finiscono in realtà nel tessuto perivaricoso, e viceversa. Pertanto, le due tecniche producono alterazioni istologiche molto simili nell'esofago.

#### *Tempo di esecuzione della SEV*

E' generalmente accettato che la SEV dovrebbe essere eseguita al momento della endoscopia diagnostica.

#### *Complicanze della SEV*

La frequenza di complicanze riportata in letteratura è assai variabile, ed è strettamente correlata all'esperienza dell'operatore e alla frequenza e completezza degli esami di follow-up.

Complicanze lievi, che si verificano entro 24-48 ore e non richiedono trattamento, come febbre, dolore retrosternale, disfagia temporanea, versamento pleurico asintomatico e altre alterazioni radiografiche toraciche, transitorie e aspecifiche sono molto comuni.

Tra le complicanze esofagee che possono assumere un significato clinico, le ulcere mucose sono le più comuni, con una incidenza che può arrivare al 90% entro 24 ore dall'iniezione. Esse guariscono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Molti Autori si chiedono se le ulcere debbano essere considerate vere complicanze, o non piuttosto un effetto desiderato della scleroterapia. Ad ogni modo, se si osservano tronchi varicosi ulcerati durante una endoscopia di controllo, ci si dovrebbe astenere dall'eseguire in essi altre iniezioni. Le ulcere mucose possono provocare risanguinamento in una percentuale di pazienti che può arrivare al 20%. L'uso di inibitori della pompa protonica può aiutare a prevenire e limitare lo sviluppo di ulcere mucose.

Ulcere profonde e croniche sono relativamente rare: esse tendono a svilupparsi più frequentemente in pazienti con epatopatia grave e se vengono iniettati grossi volumi di sclerosanti e/ o se si usano brevi intervalli tra le sessioni di SEV. La frequenza di stenosi esofagee osservate dopo SEV varia dal 2 al 10%: in generale, queste stenosi sono facili da dilatare.

La perforazione esofagea è una complicanza rara ma grave che può verificarsi sia per rottura traumatica diretta che per necrosi a tutto spessore della parete esofagea conseguente a iniezione di eccessive quantità di sclerosante. La prima modalità si manifesta poco dopo la procedura, e può essere accompagnata da enfisema sottocutaneo, mentre la seconda può produrre sintomi insidiosi per



alcuni giorni prima che la perforazione si manifesti. Il trattamento è di solito conservativo, e prevede drenaggio mediastinico, antibiotici e nutrizione parenterale. La mortalità per perforazione esofagea è assai elevata.

Rare complicanze locoregionali sono la adult respiratory distress syndrome, la fistola broncoesofagea, il chilotorace, pneumotorace, mediastinite. E' stato dimostrato che dopo SEV può instaurarsi batteriemia, ma l'incidenza di sepsi e di complicazioni come l'ascesso a distanza e la peritonite spontanea batterica è rara.

## **OTTURAZIONE DELLE VARICI CON ADESIVI TESSUTALI**

L'unico adesivo tissutale utilizzato è l' n-butyl-ciano-acrilato (NBCA- Glubran) che è stato usato per trattare sia le varici esofagee che quelle gastriche.

### *Principio*

L'otturazione delle varici consiste nell'iniezione di adesivi tissutali nel lume delle varici. Gli adesivi si induriscono entro pochi secondi dal contatto col sangue, e formano uno stampo solido del vaso in cui sono stati iniettati. Perciò la loro iniezione, se eseguita correttamente, dovrebbe ottenere il controllo quasi immediato del sanguinamento, poiché il lume della varice viene 'sigillato'.

### *Tecnica*

La rapida solidificazione degli adesivi rende la loro applicazione meno semplice di quella degli sclerosanti convenzionali. La tecnica richiede cura nell'assicurare che l'adesivo non venga a contatto con l'endoscopio, poiché questo potrebbe danneggiare irreparabilmente i canali dello strumento. Questo rischio può essere ridotto al minimo applicando olio di silicone sulla punta dello strumento, e miscelando l'adesivo in rapporto 1:1 con un mezzo di contrasto radiografico (Lipiodol), che ritarda la solidificazione. Quest'ultimo accorgimento permette anche di controllare radiologicamente la localizzazione dell'adesivo iniettato, e può consentire il monitoraggio delle iniezioni. Un'ulteriore modificazione della tecnica è la verifica del corretto posizionamento dell'ago nel lume varicoso mediante l'iniezione preliminare di acqua distillata. Una volta verificata la corretta localizzazione dell'ago, l'adesivo è iniettato in aliquote di 0.5-1 ml.

Alcune settimane dopo (da 2 settimane a 3 mesi) la mucosa sovrastante la varice iniettata si ulcera, e uno 'stampo' di adesivo è espulso nel lume del tratto gastroenterico. In seguito, l'ulcera si cicatrizza.

### *Complicanze*

La mediastinite provocata dall'adesivo e incidenti cerebrovascolari direttamente attribuibili alla disseminazione di adesivo nel circolo cerebrale sono le complicanze più gravi attribuite a questa tecnica.

## **LEGATURA ENDOSCOPICA DELLE VARICI ESOFAGEE (LEV)**

La legatura endoscopica è stata usata per la prima volta sull'uomo nel 1989, e rappresenta un importante sviluppo nella terapia endoscopica delle varici.

### *Principio*

La LEV consiste nell'applicazione di anellini di lattice sui tronchi varicosi, che sono aspirati in un cilindro cavo attaccato alla estremità dell'endoscopio. Nel sanguinamento acuto, l'emostasi si ottiene con la costrizione fisica della varice nel punto sanguinante o in vicinanza di esso, che interrompe il flusso sanguigno. Nei giorni seguenti, si sviluppa una necrosi ischemica della mucosa e della sottomucosa, seguita dallo sviluppo di tessuto di granulazione e dalla caduta degli anellini e del tessuto necrotico nel lume esofageo, che lasciano al loro posto ulcere poco profonde. La riepitelizzazione completa si compie in 14-21 giorni, con sostituzione a tutto spessore delle strutture vascolari con tessuto cicatriziale maturo.

### *Tecnica*

La legatura endoscopica viene eseguita usando apparecchi 'a ripetizione', che vengono montati sull'estremità dell'endoscopio, e sono dotati di un meccanismo di sgancio che consente di applicare fino a 10 anellini ad ogni intubazione.

Le sessioni di LEV vengono ripetute a intervalli di 7-14 giorni, fino ad ottenere l'obliterazione delle varici. Solitamente, l'eradicazione richiede da 2 a 4 sessioni di LEV.

### *Complicanze*

Complicanze lievi come disfagia transitoria e lieve dolore toracico non sono rare. Ulcere superficiali nella sede di ogni legatura sono la regola e sanguinano raramente.

La complicanza più grave riportata è il sanguinamento profuso dovuto a caduta prematura di un anellino causata da contatto involontario con l'endoscopio durante una endoscopia di controllo. Per questa ragione, molti adottano un intervallo di 2 settimane tra le sessioni di LEV.

## **DEFINIZIONE DI SUCCESSO E DI FALLIMENTO DELLA TERAPIA ENDOSCOPICA**

Le definizioni di successo e di fallimento della terapia endoscopica si applicano a tutti e tre i tipi di terapia.

### *In fase acuta*

Successo della terapia si ha quando si ottiene la cessazione del sanguinamento (assenza di ematemesi, melena fresca o emissione di sangue dal sondino NG) per almeno 24 ore,

Fallimento della terapia si ha quando non si ottiene l'arresto dell'emorragia o l'emorragia riprende entro le 24 ore da un iniziale arresto. In questo caso è ammesso tentare una seconda volta con la terapia iniziale. Un secondo fallimento determinerà il fallimento definitivo e richiederà l'adozione di terapia alternativa.

*In elezione*, quando la terapia è usata per la prevenzione delle recidive emorragiche

Successo della terapia si ha quando si ottiene la obliterazione o eradicazione delle varici (scomparsa delle varici dai 5 cm distali dell'esofago, o loro riduzione a cordoncini fibrosi).

Fallimento della terapia si ha:

- a) quando, dopo una prima recidiva trattata con la terapia iniziale si ha una nuova recidiva emorragica prima di aver ottenuto l'obliterazione delle varici.
- b) quando non si riesce ad ottenere l'eradicazione delle varici ad onta di ripetute (7-10) sedute di terapia endoscopica.

## Scheda tecnica PROCEDURE CONSIGLIATE PER L'ESECUZIONE DEL TIPS

La TIPS consiste nella creazione per via transgiugulare di un tramite intraepatico tra un ramo della vena porta ed una vena epatica. Il tramite viene mantenuto pervio nel tempo posizionando al suo interno uno stent metallico. Una volta costruita, la TIPS si comporta emodinamicamente come uno shunt calibrato, simile all'anastomosi meso-cavale o agli shunt porto-cavali con protesi interposta ad H, e come tale è in grado di decomprimere il circolo portale e ridurre drasticamente il gradiente pressorio porto-epatico. La riduzione del gradiente porto-epatico comporta una marcata riduzione del flusso attraverso i circoli collaterali e rappresenta la base razionale dell'arresto o della prevenzione dell'emorragia da varici. Non c'è accordo su quanto il gradiente debba essere ridotto alla fine della procedura: infatti, se da una parte un gradiente porto-epatico superiore a 12 mmHg non si è dimostrato protettivo nei confronti della recidiva di sanguinamento dopo TIPS (Casado 1998), dall'altra un gradiente troppo basso, inferiore a 10-12 mmHg, risulta associato ad una elevata incidenza di encefalopatia epatica (Casado 1998, Riggio 1996).

Con i materiali inizialmente disponibili, dopo la iniziale riduzione, il gradiente porto-epatico tendeva di nuovo a salire a causa dell'iperplasia della neo-intima che si produce all'interno dello stent. Questo fenomeno è stato completamente superato con l'utilizzo di stent ricoperti con materiale inerte. (Rossi 2004, Angeloni 2004, Bureau 2004).

La TIPS è una procedura invasiva gravata da una mortalità ed una morbilità correlate all'intervento dell'1-2% e 10% rispettivamente. Le principali cause di morte sono l'emoperitoneo da puntura della porta in sede extraepatica, l'emobilia e la sepsi. La sopravvivenza dopo TIPS dipende principalmente dalle condizioni del paziente. La maggior parte degli autori ritiene che un Child-Pugh score maggiore di 12 rappresenti una controindicazione alla procedura. Recentemente alcuni indici basati su dati clinici e laboratoristici di uso estremamente comune (Malichoc 2000, Chalasani 2003) si sono rivelati in grado di stimare la sopravvivenza a breve termine del paziente in maniera adeguata.

Le complicanze della TIPS sono l'ematoma nella sede della puntura, il dolore, la trombosi dello shunt, l'anemia emolitica da rottura meccanica delle emazie nel passaggio attraverso lo shunt, la migrazione dello stent ed l'aggravamento dell'insufficienza epatica. A queste si deve aggiungere il frequente sviluppo dell'encefalopatia epatica (Sanyal 1994, Riggio 1996) che può presentarsi con una frequenza variabile dal 30 al 60% a seconda dei criteri utilizzati per rilevarla nelle varie casistiche e non è risultata prevenibile utilizzando terapie farmacologiche (Riggio 2005). I fattori associati allo sviluppo dell'encefalopatia post-TIPS sono l'età maggiore di 65 anni, l'aver già avuto episodi di encefalopatia in passato, una funzione epatica più compromessa e come già accennato la presenza di un gradiente port-epatico al di sotto di 10 mmHg. Sebbene questo fattore di rischio sia rilevabile solamente a posteriori, è importante considerare che pazienti con encefalopatia cronica o resistente alla terapia che abbiano un gradiente eccessivamente basso sono trattabili (Riggio 2003) con successo riducendo il calibro dello shunt.

## Metodologia

Per la applicazione di una TIPS sono necessari:

- Strutture ed apparecchiature adeguate (radiologia interventistica, ultrasonografia, endoscopia, reperibilità chirurgica, unità di terapia intensiva)
- Personale con esperienza generale di radiologia interventistica epato-biliare e specifica nella procedura.
- Personale con esperienza nella terapia e nella gestione delle complicanze dell'ipertensione portale.
- Un protocollo definito per il follow-up dei pazienti.

## Controindicazioni

L'encefalopatia ricorrente o in atto, lo shunt cardiaco destro-sinistro, il fegato policistico, la presenza di neoplasie o altre lesioni che occupano il tratto tra la vena epatica e la porta, l'invasione neoplastica della porta e la cavernomatosi portale sono controindicazioni assolute al TIPS. Lo scompenso cardiaco è anche una controindicazione assoluta, tuttavia i criteri attraverso i quali un paziente cirrotico possa dopo TIPS mantenere una adeguata funzione cardiaca non sono stati completamente definiti.

In pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh > 11) il TIPS è sconsigliato a meno che il paziente non sia in lista attiva di attesa per il trapianto. L'ittero è fortemente associato ad una elevata mortalità dopo TIPS (Rajan 2002). I pazienti con bilirubina superiore a 3 mg/dl devono essere sottoposti a TIPS con estrema cautela.

Controindicazioni relative sono: la sepsi, la presenza di vie biliari dilatate e la trombosi parziale della porta.

## Valutazione del paziente prima della procedura

L'ecodoppler è necessario per valutare la pervietà dell'asse portale e delle vene epatiche, la presenza di lesioni occupanti spazio, fegato policistico e dilatazione delle vie biliari.

La TC può fornire ulteriori informazioni sulla posizione, dimensioni ed orientamento della porta. Tuttavia specie in pazienti con funzione renale compromessa l'uso di una TC del mezzo di contrasto non è giustificata. Una valutazione cardiologica completa va sempre eseguita ed un ecocardiogramma è indispensabile.

E' raccomandata una valutazione basale dello score di Child-Pugh, Hb, piastrine, TQ, della funzione renale ed il calcolo del MELD. La presenza anamnestica di encefalopatia deve essere accuratamente valutata.

L'idrotorace destro significativo rende più complicata la procedura e pertanto deve essere evacuato subito prima dell'intervento.

## Tecnica operatoria

E' richiesta l'assistenza anestesiológica (anestesia generale o sedazione profonda) durante la procedura ed il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio cardiorespiratorio.

L'accesso venoso preferenziale è la vena giugulare interna destra, altri possibili accessi sono la v.giugulare interna sinistra, la v. giugulare esterna e la v. femorale.

E' preferibile il cateterismo della v. sovraepatica destra per la sua posizione anatomica, tuttavia è possibile utilizzare la sovraepatica media o sinistra. L'ingresso del tramite intraepatico è in genere eseguito in prossimità dell'origine della sovraepatica.

La localizzazione della porta può essere effettuata con guida ecografica o portografia con iniezione di CO<sub>2</sub> nella sovraepatica.

La puntura della porta deve avvenire idealmente nel ramo destro o sinistro in prossimità dell'ilo. La puntura sull'ilo è gravata dal rischio di emoperitoneo.

La dilatazione del tramite viene fatta con palloncino da 10 mm e sul tramite viene impiantato uno stent metallico di circa 6 cm di lunghezza.

Il posizionamento ideale dello stent è: sulla sovraepatica al limite con la cava e sulla porta 1 cm almeno al di sotto dello sbocco del tramite. Da evitare un prolungamento dello stent in atrio.

Dal 2000 sono disponibili nuovi stent ricoperti di materiale inerte ed un kit specificatamente disegnato per la costruzione di una anastomosi porto-sistemica con tali stent. Il posizionamento dei nuovi stent ricoperti è in parte diverso per il fatto che la parte non ricoperta deve essere correttamente posizionata in porta e lo stent deve ricoprire completamente il tratto tra la porta o la giunzione della vena sovraepatica e la vena cava inferiore. Per i particolari tecnici riguardanti il posizionamento degli stent ricoperti si rimanda alla recente letteratura sull'argomento (Riggio 2003, Rossi 2004, Angeloni 2004).

Alla fine della procedura occorre effettuare una portografia per la valutazione del corretto funzionamento dello shunt (buon flusso del m.d.c. attraverso lo stent in atrio) ed eventuali malposizionamenti (stent troppo corto, sproporzione di calibro tra sovraepatica e stent, particolari angolature ed eventuali trombi).

La scomparsa della evidenza angiografica delle varici, essendo influenzata dalla sede dell'iniezione e dalla pressione con cui viene iniettato il m.d.c., non permette un giudizio significativo circa l'efficacia dello shunt.

Una misurazione della pressione nella cava inferiore sovraepatica (o nella v. sovraepatica) e nella porta deve essere effettuata prima della dilatazione del tramite per ottenere una valutazione basale del gradiente porto-epatico (GPE). La pressione atriale non dovrebbe essere utilizzata per il calcolo del gradiente in quanto tutti i dati pressori correlati con il sanguinamento da varici si basano sul gradiente porto-epatico e non sul gradiente portosistemico. La misurazione della pressione atriale può essere tuttavia utile (prima e dopo la procedura) per evidenziare un aumento della pressione venosa centrale (che è in genere accentuata dal TIPS) da scompenso cardiaco destro.

La misurazione del GPE deve essere ripetuta dopo aver posizionato lo stent. Non c'è accordo sui valori di GPE che dovrebbero essere ottenuti alla fine della procedura. Alcuni autori ritengono efficace la riduzione del 50% del gradiente di base (Rossle 2001), altri suggeriscono di dilatare lo shunt fino ad un gradiente  $\leq 12$  mmHg (Casado 1998). Tuttavia un gradiente molto basso o l'uso di stent di diametro superiore ai 10 mm sono associati ad una eccessiva incidenza di encefalopatia dopo TIPS (Riggio 1996) e quindi da evitare specie in pazienti con età  $> 65$  anni e con storia di encefalopatia. Cause di non riduzione del GPE sono: stent troppo corto rispetto al tramite, angolature dello shunt con la porta, sproporzione di calibro tra sovraepatica e stent. In alcuni casi si rende necessaria l'angioplastica con posizionamento di stent in sovraepatica o in porta, più raramente la creazione di un doppio shunt.

### **Complicanze**

Nelle casistiche maggiori l'incidenza di complicanze correlate alla procedura è del 10% (Kerlan 1995). Le complicanze minori sono: ematoma nella sede dell'accesso venoso, dolore, febbre, aritmie cardiache, anemia emolitica, reazione al mezzo di contrasto, puntura degli organi addominali. Le complicanze maggiori sono: emoperitoneo, emobilia, sepsi, migrazione dello stent, edema polmonare, insufficienza epatica, trombosi dello shunt.

Nei pazienti con trombosi portale le manovre di disostruzione possono essere associate ad embolia

polmonare. In questi pazienti una ecocardiografia preliminare è necessaria e l'evidenza di uno shunt cardiaco destro-sinistro rappresenta una controindicazione alla procedura per il pericolo di embolie sistemiche.

La mortalità correlata alla procedura è dell'1-2% (LaBerge 1993, Rossle 1994, Shiffman 1995, Chalasani 2000) e dipende dall'esperienza dell'operatore, dal grado di insufficienza epatica e dalla presenza di malattie concomitanti.

Le complicanze tardive del TIPS sono la stenosi dello shunt, l'encefalopatia epatica e l'insufficienza epatica.

### **Profilassi e gestione delle complicanze**

Per la profilassi delle infezioni l'uso routinario di antibiotici a largo spettro (ad es. Piperacillina) è consigliabile. La presenza di infezione o colonizzazione batterica delle vie biliari (anastomosi biliodigestive) può essere causa di sepsi dopo il TIPS. La sepsi è risultata essere una causa frequente di decesso in pazienti con polmonite ab ingestis sottoposti a TIPS per sanguinamento inarrestabile (Sanyal 1996). Lo stent è potenzialmente un sito di colonizzazione batterica ed il suo posizionamento in corso di sepsi va evitato.

La trombosi dello shunt può avvenire nel 10% (Sauer 1996) dei casi causandone l'occlusione precoce. Sebbene alcuni autori abbiano utilizzato eparina o anticoagulanti per prevenire tale complicanza, non si ritiene vi siano sufficienti dati disponibili per suggerire il loro uso routinario nei pazienti sottoposti a TIPS.

Episodi di encefalopatia possono manifestarsi nel 30-50% dei pazienti specie nei primi mesi dopo la procedura. In non più del 10% dei casi l'encefalopatia è cronica ed invalidante (Sanyal 1994, Somberg 1995, Riggio 1996). La dieta ipoproteica ed i disaccaridi non assorbibili sono stati utilizzati per la profilassi di questa complicanza in analogia con quanto evidenziato per la profilassi dell'encefalopatia dopo shunt chirurgico. Uno studio controllato non ha tuttavia documentato una maggiore efficacia né dei disaccaridi né degli antibiotici non assorbibili rispetto al non trattamento (Riggio 2005). In alcuni casi l'occlusione o la riduzione del diametro dello shunt è necessaria per risolvere l'encefalopatia. La profilassi dell'encefalopatia post-TIPS è ottenibile quindi esclusivamente attraverso una accurata selezione dei pazienti escludendo quelli a maggior rischio di sviluppare tale complicanza. I fattori che nelle varie casistiche sono risultati associati allo sviluppo di encefalopatia post-TIPS sono i pregressi episodi di encefalopatia (l'encefalopatia ricorrente o in atto è una controindicazione), l'età maggiore di 65 anni e l'appartenenza al gruppo C di Child-Pugh (Sanyal 1994, Riggio 1996).

La stenosi dello shunt, dovuta ad eccessiva proliferazione neointimale all'interno dello stent è un evento frequente (in oltre il 65% dei casi) ed è la principale causa di malfunzionamento dello shunt (Lind 1994). I nuovi stent ricoperti hanno praticamente abolito tale evenienza avendo una pervietà primaria almeno doppia di quelli tradizionali (Bureau 2004), e che nel primo anno supera il 90% se correttamente posizionati (Rossi 2004). Il malfunzionamento dello shunt determina il ristabilirsi dell'ipertensione portale ed eventualmente la comparsa delle sue complicanze. Tuttavia interventi per ristabilire la buona funzionalità dello shunt sono possibili nella maggior parte dei pazienti. Adeguate procedure diagnostiche ed un regolare predefinito follow-up clinico e strumentale del paziente, sono quindi necessari per diagnosticare il malfunzionamento dello shunt prima del ripresentarsi delle complicanze dell'ipertensione portale.

### **Valutazione del paziente dopo la TIPS e durante il follow-up.**

Per la sua facilità di esecuzione, il relativo basso costo, la disponibilità sul territorio, la non invasività e l'accuratezza diagnostica, l'esame Doppler del paziente sottoposto a TIPS rappresenta l'esame di scelta per il monitoraggio della funzionalità dello shunt (Lind 1994).

L'ecodoppler è più accurato nel dimostrare l'occlusione piuttosto che la presenza ed il grado di stenosi dello shunt (Longo 1993). L'esame deve essere eseguito nelle prime 48 ore allo scopo di identificare eventuali difetti di posizionamento, dislocazioni, trombosi precoci dello stent o dei vasi aggrediti nel corso della manovra, rilevare la presenza di raccolte ematiche intra o retroperitoneali o di emobilia. L'esame deve essere ripetuto una settimana, tre e sei mesi dopo il posizionamento. Successivamente il paziente deve essere ricontrollato ogni sei mesi. Ogni volta che lo stent viene revisionato il conteggio del tempo dei controlli viene riazzerato.

La valutazione Doppler dello stent deve essere effettuata con apparecchiatura adeguata corredata di almeno due sonde: una settoriale ed una convex, di frequenza compresa tra 2.5 e 5 Mhz. Un tale corredo consente di ovviare a quasi tutte le difficoltà che si incontrano nello studio dei pazienti sottoposti a TIPS nei quali in molti casi una corretta finestra acustica può essere acquisita solo con scansioni intercostali. E' indispensabile la disponibilità della funzione Doppler pulsato e Color Doppler. La disponibilità del Power Doppler può consentire di effettuare un esame accurato della pervietà dello stent anche in quei casi nei quali non è possibile ottenere un corretto angolo di insonazione.

Una EGDS entro il primo mese è anche utile per valutare la scomparsa di varici esofago-gastriche eventualmente presenti prima della TIPS. La ricomparsa delle varici in una successiva EGDS suggerisce il malfunzionamento dello shunt, la sensibilità di tale metodo è bassa ma la specificità buona. La EGDS dovrebbe essere effettuata nel caso che il malfunzionamento dello shunt sia sospettato all'ecodoppler o clinicamente (ricomparsa di ascite) ed in ogni caso almeno una volta l'anno.

La portografia e la misurazione del gradiente porto epatico rappresentano il modo più diretto per la conferma della diagnosi di malfunzionamento dello shunt e permette la correzione del malfunzionamento nella quasi totalità dei casi.

### **Trattamento del malfunzionamento dello shunt**

L'occlusione e la stenosi possono essere risolte ricanalizzando o ridilatando il tramite mediante angioplastica con palloncino oppure ponendo un secondo stent all'interno del primo. Se un'occlusione non può essere risolta è possibile costruire un secondo shunt parallelo al primo.

La diagnosi di malfunzionamento non deve necessariamente comportare la revisione dello shunt in pazienti che non abbiano problemi clinici. Non ci sono dati per determinare il grado di malfunzionamento che deve indurre una revisione dello shunt (ad es. se il GPE > 12 mmHg). In alcuni pazienti lo sviluppo della stenosi può ridurre la frequenza di encefalopatia mentre la sua correzione può farla recidivare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ali Zargar S, Javid G, Khan BA, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology*. 2002; 36:666-72
2. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. II Results of surgical porto-systemic shunt. *J Pediatr* 1983; 103: 703-7.
3. Angeloni S. et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 280-5.
4. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25:245-8.
5. Banares R et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002; 35:609-15
6. Barakat M: Non-pulsatile hepatic and portal vein waveform in patients with liver cirrhosis. Concordant and discordant relationships. *Br J Radiol* 2004; 77:547-50).
7. Barange K, Peron JM, Imani K, et al Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices. *Hepatology*. 1999;30:1139-43.
8. Baker LA, Smith C, Lieberman G. The natural history of esophageal varices. *Am J Med* 1959;26:228-237.
9. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei Faccioli A, Angeli P, et al. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology*, 1996; 23: 1035-1040
10. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 91: 178:513-6
11. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, Labò G.. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982, 142: 167-172
12. Bolondi L, Mazziotti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A, et al. Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portal systemic surgical shunt. *Surgery* 1984; 95: 261-9.
13. Bolondi L, Zironi G, Gaiani S, Li Bassi S, Benzi G, Barbara L. Caliber of splenic and hepatic arteries and spleen size in cirrhosis of different etiology. *Liver*, 1991;11:198-205
14. Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. "Liver and portal hypertension" in *Clinical Applications of Doppler Ultrasound*, 2nd Ed. Edited by KJW Taylor, PN Burns, PNT Wells. Raven Press Ltd, New York 1995, chapter 7, pag 133-154
15. Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, Zironi G, Bonino F, Brunetto M, Barbara L. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology* 1991, 100: 1324-29
16. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981;80:518-525.
17. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Feu F, Luca A, Fernandez M, Pizcueta P, Rodes J. New approaches in the pharmacological treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 1993; 17 suppl 2: S41-45.
18. Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of azygos venous blood flow by a continuous thermal dilution technique. An index of flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4: 424-9.
19. Bretagne JF, Dudicourt JC, Morisot D, et al. Is endoscopic variceal sclerotherapy effective for the treatment of gastric varices? *Dis Dis Sci* 31: A505S, 1986.
20. Bureau C. et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 469-75.
21. Bureau C, Peron JM, Arlic L, Morales J, Sanchez J, Barange K, Payen JL and Vinel JP « A la carte » treatment of portal hypertension : adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002 ; 36 : 1361-1366.
22. Burroughs AK ed. *Methodology and review of clinical trials in portal hypertension*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1987.
23. Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Semin Liver Dis*. 1999;19:457-73.
24. Calés P, Braillon A, Jiron MI, Lebrech D. Superior portosystemic collateral circulation estimate by azygos blood flow in patients with cirrhosis: lack of correlation with esophageal varices and gastrointestinal bleeding: effect of propranolol. *J Hepatol* 1994; 1: 37-46.
25. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990;31:1298-1302.
26. Calès P, Groupe français de la prevention pré-primaire. Propranolol does not decrease the development of large esophageal varices in patients with cirrhosis. A controlled study.[Abstract]. *Hepatology* 1995;22:155A.



27. Calés P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1990;98:156-162
28. Carpinelli L, Primignani M, Preatoni P, Angeli P, Battaglia G, Beretta L, et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicenter study. *Int J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 533-40.
29. Casado M. et al. Clinical events after Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterol*. 1998; 114:1296-1303.
30. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox C. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J gastroenterol* 1999; 94:3285-3291.
31. Chalasani N. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after TIPS. *Gastroenterology* 2000; 118: 138-144.
32. Chawla YK, Dilawari JB, Ramesh GN, Kaur U, Mitra SK, Walia BN. Sclerotherapy in extrahepatic portal venous obstruction. *Gut* 1990; 31: 213-216.
33. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952.
34. Condat B, Pessione F, Denninger H et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology*. 2000; 32: 466-70.
35. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120:490-7.
36. Cottone M, D'Amico G, Marighini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med* 1986; 5:189-192.
37. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505
38. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1277-91.
39. D'Amico G, Criscuoli V, Fili A, et al Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002;36:1023-4;
40. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension. A meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:232-354.
41. D'Amico G, de Franchis R, and a Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
42. D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last (Editorial) *Hepatology* 2004; 39:30-34.
43. De BK, Ghoshal UC, Das T, Santra A, Biswas P. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:220-224.
44. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension [Editorial]. *J Hepatol* 1996; 25: 390-4.
45. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, Methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992;15:256-261.
46. de Franchis R ed. Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies. Blackwell Science. Oxford 1996.
47. de Franchis R, Carpinelli L, Primignani M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of Portal Hypertensive Gastropathy, in Dobrilla G, Felder M, De Pretis G,(eds) *Advances in Hepatobiliary and Pancreatic Diseases. Special clinical Topics*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1995 : 109-117
48. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005; 43: 167-76.
49. de Franchis R. Endoscopy critics vs endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding [Editorial]. *Hepatology* 2006; 43: 24-26.
50. Dick R, Patch D, Clarke D. Who's for TIPS? *Clin Radiol* 1995; 50:590-2.
51. Dilawari JB, Chawla YK. Spontaneous (natural) splenoarenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. *Gut* 1987; 28: 1198-1200.
52. Duchmann JC, Joly JP, Biny JP, Sevestre H, Capron JP. Thrombose portale et cirrhose. Interet de la ponction-biopsie échoguidée du thrombus. *Gastroent Clin Biol* 1995; 19:581-6.
53. Escorsell A et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hyperten-

- sion. *Gastroenterology*. 2001; 120: 161-9
54. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
  55. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlations in 228 patients. *Gastroenterology* 1991;100:160-167.
  56. Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 869-73.
  57. Garcia Pagan JC, Morillas R, Banares R et al. Propranolol versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double blind RCT. *Hepatology* 2003; 37:1260-1266.
  58. Garcia Pagan JC, Villaneuva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first bleeding in patients who cannot receive beta-blockers *Gastroenterology* 2001; 121:908-914.
  59. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424.
  60. Gatta A, Merkel C, Amodio P, Bellon S, Bellumat A, Bolognesi M, et al. Development and validation of a prognostic index predicting death after upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1528-1536.
  61. Giannini E, Botta F, Borzo P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52:1200-1205.
  62. Gimson AES, Westaby D, Williams R. Endoscopic sclerotherapy in the management of gastric variceal hemorrhage. *J Hepatol* 1991;13:274-278
  63. Gournay J, Masilah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-1245.
  64. Grace N, Garcia-Pagan JC, Angelico M, Moreau R, Albillos A, Schepke M, Boyer TD, Chalasani N. Primary prophylaxis for variceal bleeding. In: *Portal Hypertension IV. Proceedings of the 4<sup>th</sup> Baveno consensus conference* (R. de Franchis, Ed.). Blackwell, Oxford 2006 (in press).
  65. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800-809.
  66. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407.
  67. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353; 2254-61.
  68. Groszmann RJ, Wongcharatrawe S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004; 39: 280-82.
  69. Hartigan PM, et al. Sclerotherapy for actively bleeding esophageal varices in male alcoholics with cirrhosis. Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *Gastrointest Endosc.* 1997; 46: 1-7.
  70. Hedberg CF, Fowler DL, Ryan RLR. Injection sclerotherapy of oesophageal varices using ethanolamine oleate. *Am J Surg* 1987; 143: 426-431.
  71. Hosking SW, Johnson AG. Gastric Varices: a proposed classification and a guide to management *Br J Surg* 1988; 75:195-196.
  72. Imperiale TF, Teran C, McCullough. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995;109:1289-1294.
  73. Italian Liver Cirrhosis Project. Reliability of endoscopy in the assessment of variceal features. *J Hepatol* 1987; 4: 93-98.
  74. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut*. 2001;49:720-4.
  75. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980; 10: 84-87.
  76. Joannau G, Doust J, Rokey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD002147.
  77. Jorge AD, Adam J, Seitter L, Segal E. Sclerotherapy of oesophageal varices - an Argentinian experience. *Endoscopy* 1983; 15: 141-143.
  78. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotic with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology*

- 2005; 128:870-881.
79. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, Gralnek IM. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2005;50:399-406.
  80. Kerlan RK Jr et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. *Am J Radiol* 1995; 164: 1059-1066.
  81. Khuroo MS, Khuroo NS, Faradah KLC et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
  82. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokunitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25: 307-12.
  83. Korula J, Chin K, Ko Y, Yamada S. Demonstration of two distinct subsets of gastric varices: observations during a seven year study of endoscopic sclerotherapy *Dig Dis Sci* 36: 303-9, 1991.
  84. Kravetz D, Romero G, Argonz J, Guevara M, Suarez A, Abecasis R, et al. Total volume paracentesis decreases variceal pressure, size and variceal wall tension in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25:59-62.
  85. Kuradusenge P, Russeau H, Vinel JP, Maquin P, Croizet O, Coustest B, et al. Traitement des hemorrhagies par rupture de varices cardio-tuberositaires par anastomose porto-systemique intrahepatique par voie transjugulaire. *Gastroentero! Clin Biol* 1993; 17: 431-434.
  86. La Berge JM et al. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology* 1993; 187: 413-420.
  87. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
  88. Lasty PD, Lynch MJ, Guiney EJ. Long-term outcome after surgery for extrahepatic portal vein thrombosis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 437-40.
  89. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, Lo KJ. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25:1346-1350.
  90. Lebrech D, Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
  91. Lencioni R, Caramella D, Sanguinetti F, Battolla L, Falaschi F, Bartolozzi C. Portal vein thrombosis after percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi. *AJR* 164: 1125-30, 1995.
  92. Lind CD et al. Incidence of shunt occlusion or stenosis following transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Gastroenterology* 1994; 106: 1277-1283.
  93. Lo GH et al. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology.* 2001; 33:1060-4.
  94. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:333-338.
  95. Longo JM et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: evaluation with doppler sonography. *Radiology* 1993; 186: 529-534.
  96. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta P, Bosch J, Rodes J. Hemodynamic effects of acute changes in intra-abdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:222-227.
  97. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123:735-744.
  98. Malinchoc M. A model to predict poor survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
  99. Mc Cormick PA, Burroughs AK. Hemodynamic evaluation of portal hypertension. *Hepato-gastroenterology* 1990; 6: 221-6.
  100. Mathur SK, Dalvi AN, Someshwar V, Supe AN, Ramakantan R. Endoscopic and radiological appraisal of gastric varices. *Br J Surg* 1990; 77: 432-435.
  101. Merkel C, Bolognesi M., Bellon S., Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P, Gatta A. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients. *J. Hepatol* 1992; 15: 299-303.
  102. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973-979.
  103. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to med-

- ical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32:930-934.
104. Merkel C, Marin R, Enzo E, Donada C, Cavallarini G, Torboli P, et al. Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1677-1681.
  105. Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo controlled trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127:476-484.
  106. Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, et al. Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hypertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. *J Hepatol* 1998; 28:115-121.
  107. Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997; 26: 34-9.
  108. Merli M, Nicolini G, Angeloni G et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatology* 2003; 38:266-72.
  109. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, Marrero JM, Buceta E, Sanchez J, Castellot A, Penate M, Cruz A, Pena E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004; 40: 793-801.
  110. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, Uchino H. "Congestion index" of the portal vein. *AJR* 1986; 143: 735-739
  111. Nevens F, Sprengers D, Feu F, Bosch J, Fevery J. Measurement of variceal pressure with an endoscopic pressure sensitive gauge: validation and effect of propranolol therapy in chronic conditions. *J Hepatol* 1996;24:66-73.
  112. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 315: 983-9.
  113. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, et al. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14:245-50
  114. Oho K, Toyonaga A, Iwao T et al. Sclerotherapy for bleeding gastric varices: ethanalamine oleate versus butyl-cyanoacrylate. *Hepatology* 1994; 20: A107.
  115. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-286
  116. Orozco H, Guraieb E, Takahashi T, Garcia-Tsao G, Hurtado R, Anaya R, et al. Deficiency of protein C in patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 1988; 8: 1110-11.
  117. Orozco H, Takahashi T, Garcia-Tsao G, Mercado MA, Prado E, Nava R. A comparative clinical study of idiopathic portal hypertension, extrahepatic portal vein thrombosis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:217-21.
  118. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TIA, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized clinical trials of nonsurgical treatment. *Ann Int Med* 1992;117:59-70.
  119. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In: Bosch J, Groszmann R, eds. *Portal hypertension: Pathophysiology and treatment*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1994:72-92.
  120. Paquet KJ. Open discussion on technical aspects of injection of injection sclerotherapy. In: Westaby, D, McDougall BRD, Williams R (eds), *Variceal Bleeding*. London: Pitman Press 1982: 215-217.
  121. Paquet KJ, Kalk JF, Klein CP, Gad HA. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in high-risk cirrhotic patients selected by endoscopic and hemodynamic criteria: a randomized, single center controlled trial. *Endoscopy* 1994;26:734-740.
  122. Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzales A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337: 1431-34
  123. Pietrosi G, D'Amico G, Pasta L, Patti R, Vizzini G, Traina M, Madonia S et al. Isosorbide mononitrate with nadolol compared with nadolol alone for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. A double blind placebo-controlled randomized trial. (Abstract) *J Hepatol* 1999; 30 suppl.1:66.
  124. Piscaglia F, Gaiani S, Zironi G, Gramantieri L, Casali A, Siringo S, et al. Intra and extrahepatic arterial resistances in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 675-682
  125. Pizcueta MP, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, Casamjtin R, Bosch J, Rodes J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology* 1991; 101:1710-1715.
  126. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1056-9.

127. Quintero F, Pique JP, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1987;93:1054-1061
128. Ramond MJ, Valla D, Mosnier JF, Degott C, Bernuau J, Rueff B, et al. Successful endoscopic obliteration of gastric varices with butyl cyanoacrylate. *Hepatology* 1989; 10:488-493.
129. Rajan DK et al. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 155-61.
130. Reynolds TB, Ito S, Iwatsuki S. Measurement of portal pressure and its clinical application. *Am J Med* 1970; 49: 649-57.
131. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989;96:873-880.
132. Riggio O. A comparison between Rifaximin, Lactitol and No treatment in the prevention of early post-TIPS hepatic encephalopathy. Preliminary results. *J Hepatol*. 2005;
133. Riggio O. Intractable hepatic encephalopathy after tips with polytetrafluoroethylene-covered stent-graft. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38: 570-2.
134. Riggio O et al. TIPS for patients awaiting orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 999-1000.
135. Riggio O, Merli E, Pedretti G, Servi R, Meddi P, et al. Hepatic encephalopathy after Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Dig Dis Sci* 1996; 41:578-584.
136. Rigo GP, Zanasi G, Codeluppi PL, et al. The class change velocity of oesophageal varices is predictive of haemorrhage risk in cirrhotic patients. *Endoscopy* 1988; 20: 19.
137. Rodriguez Perez F, Groszmann RJ. Pharmacological treatment of portal hypertension. Groszmann RJ, Grace ND eds, *Gastroenterology Clinics of North America* 1992;21:15-40.
138. Rossle M et al. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 3379-83.
139. Rossle M et al. The procedure transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994; 330: 165-171.
140. Rossi P. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 3-year experience. *Radiology* 2004;231:820-30.
141. Sabbà C, Ferraioli G, Sarin SK, Lerner E, Groszmann RJ, Taylor KJ. "Feasibility spectrum" for Doppler flowmetry of splanchnic vessels in normal and cirrhotic population. *J Ultrasound Med* 1990, 9: 705-710
142. Sabbà C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, Bolondi L. Interobserver and interequipment variability of echoDoppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995; 21: 428-433
143. Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, Sabba C. Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 986-992.
144. Sacerdoti D, Merkel D, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance indexes in cirrhosis without and with portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology*, 1995; 108:1152-1158
145. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316:450-5.
146. Sanyal AJ. Portosystemic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): results of a prospective randomized controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55.
147. Sanyal AJ et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 1277-1283.
148. Sauer P et al. Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after TIPS : a randomised trial. *Hepatology* 1996; 24: 1433-1436.
149. Sarfeh IJ, Tarnawsky A. Gastric mucosal vasculopathy in portal hypertension. *Gastroenterology*.1987; 93: 1129-1131.
150. Sarin SK, Guptan RC, Jain AK, Sundaram KR. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996.
151. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: long term follow-up study in 568 patients with portal hypertension. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349.
152. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R, Mirra SP, Broor SL. Endoscopic sclerotherapy in the treatment of gastric varices. *Br J Surg* 1988; 75: 747-750.

153. Sarin SK et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1999; 340:988-93
154. Sarin SK, Agarwal SR. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. *Clin Liver Dis*. 2001; 5: 727-67
155. Sarin SK et al. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1010-5.
156. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33:333-338.
157. Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, et al. Ligation versus propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40:65-72.
158. Schlinchting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 881-888.
159. Shiffman ML et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension and its complications: A conference sponsored by the National Digestive Disease Advisory Board. *Hepatology* 1995; 22: 1591-1597.
160. Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, Sofia S, Zironi G, Rigamonti A, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* 1994; 20:66-73
161. Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:9-18.
162. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with Bucrylate. *Endoscopy* 1986; 18: 25-26.
163. Sørensen TIA. Definition of death in relation to variceal bleeding. In: Burroughs AK, Ed. *Methodology and reviews of clinical trials in portal hypertension*. Elsevier, Amsterdam, 1987; p. 31-39.
164. Somberg KA et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 549-555.
165. Stewart CA, Sanyal AJ. Grading portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1758-65.
166. Takase Y, Ozaki A, Orii R, Nagoshi K, Okamura T, Iwasaki Y. Injection sclerotherapy of Oesophageal varices for patients undergoing emergency and elective surgery. *Surgery* 1982; 92:474-479.
167. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodes J. Oesophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978; 75: 566-569.
168. Thuluvat 2002
169. Thuluvat PJ, Maheshwari A, Jagannath S, Arepally A. A randomized controlled trial of beta-blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates. *Dig Dis Sci* 2005; 50:407-410.
170. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis A, Saveriadis A, Kougioumtzian A, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics unable to take beta-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1435-1443.
171. Triger DR. Extra hepatic portal venous obstruction. *Gut* 1987; 28: 1193-7.
172. Trudeau W, Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1985; 32: 264-268.
173. Turrill FL, Mikkelsen WP. 'Sinistral' (left sided) extra hepatic portal hypertension. *Arch Surg* 1969; 99:365-8.
174. Valla D. L'hypertension portal d'origine extrahépatique. *Rev Prat (Paris)* 1990; 40: 1479-82.
175. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94: 1063-9.
176. Van Buuren HR and a Multicentre Dutch Study Group. The results of two long-term randomized controlled trials evaluating endoscopic sclerotherapy and propranolol as prophylaxis for variceal bleeding.[Abstract] *J Hepatol* 1995;22 Suppl 1:114.
177. Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, Lavoie P. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension: relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 1975;69:1297-1300.
178. Vilgrain V, Lebrech D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastroint Radiol*, 1990; 15:218-222
179. Villanueva C, Balanzò J, Novella M, Soriano G, Sainz S, Torra X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1996;334:1624.

180. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bortdato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709.
181. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with oesophageal or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95, 434-440
182. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Quart Med J* 1979; 48: 627-639.
183. Williams JG, Westaby D. Recent advances in the endoscopic management of variceal bleeding. In: De Franchis R ed. Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies. Blackwell Science pp 114-125. Oxford 1996.
184. Williams SGJ, Peters RA, Westaby D. Thrombin- an effective treatment for fundal gastric varices? *Gut* 1994;35:1287-1289
185. Woolf SH. Practive guidelines: a new reality in medicine. II methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992; 152: 946-52.
186. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J gastroenterol* 1999; 94:3292-3296.
187. Zanasi G, Rossi A., Grosso C, Bini M, Gambitta P, Pizone Z, Arcidiacono R. The effect of endoscopic sclerotherapy of esophageal varices on the development of gastric varices. *Endoscopy* 1986;28:234-238
188. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol* 1992; 16:298-303
189. Zoli M, Iervese T, Merkel C, Bianchi G, Magalotti D, Marchesini G, et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. *J Hepatol* 1993;17:56-61.
190. Zoli M, Marchesini G, Cordiani MR, Pisi P, Brunori A, Trono A, Pisi E. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and in cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 429-435
191. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Cermuschi P, Bonfiglioli A, Marchesini G, et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 1047-52.
192. Zoli M, Merkel C, Sabbà C, et al. Interobserver and inter-equipment variability of echo-Doppler sonographic evaluation of the superior mesenteric artery. *J Ultrasound Med* 1996; 15:99-106



## **LINEE-GUIDA A.I.S.F. PER L'IPERTENSIONE PORTALE**

Il documento è stato redatto dai membri della  
Commissione dell' AISF per l'Ipertensione Portale:

Roberto de Franchis, Carlo Merkel (*coordinatori*)

Luigi Bolondi, Gennaro D'Amico, Oliviero Riggio, Vincenzo Ziparo (*membri*).

*Il documento è stato realizzato con il contributo del "Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie"*  
Astellas Pharma S.p.A., Bayer Diagnostics S.r.l., Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Hardis S.p.A.,  
I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.,  
Therabel GiEnne Pharma S.p.A.