

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Dottorato in Ultrasonologia in Medicina Umana e Veterinaria

Ciclo XXI

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: MED/09

TITOLO TESI

Circoli collaterali porto-sistemici all'eco-color-Doppler addominale in pazienti con ipertensione portale cirrotica: correlazione con il gradiente porto-epatico e valore prognostico.

Presentata da: Dott.^{ssa} Annalisa Berzigotti

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar. ^{mo} Prof. Luigi Bolondi

Chiar. ^{mo} Prof. Marco Zoli

Esame finale anno 2008

*Dedico questo lavoro alle mie nonne ed ai miei nonni, esempi di
volontà, coraggio ed amore.*

Sono loro immensamente grata per avermi dato forti e sane radici.

Indice

	Pagina
1. Introduzione	4
2. Ipotesi di lavoro ed obiettivi	9
3. Materiali e Metodi	10
4. Risultati	14
5. Discussione	20
6. Conclusioni	23
7. Tabelle	24-27
8. Figure	28-37
9. Bibliografia	38-43
10. Ringraziamenti	44

Introduzione

Ipertensione portale: definizione

L'ipertensione portale è una sindrome clinica frequente definita da un incremento patologico della pressione venosa portale. A seguito dell'aumento della pressione nella vena porta, il gradiente porto-sistemico (gradiente tra la pressione portale-PP e la pressione venosa a livello della vena cava inferiore-PVCI), ed il suo equivalente, gradiente porto-epatico (misurato come differenza tra pressione di occlusione e libera a livello delle vene sovraepatiche; hepatic venous pressure gradient- HVPG) aumentano oltre il limite di normalità, che è di 5 mmHg.

Cenni di fisiopatologia

Come in qualsiasi sistema idraulico, la pressione nel sistema portale è regolata dalla legge di Ohm:

$$\text{Pressione} = \text{Flusso} \times \text{Resistenza}$$

L'aumento della pressione portale è sempre causato inizialmente da un aumento della resistenza vascolare al flusso portale; le cause alla base di questo fenomeno possono essere diverse, e da un punto di vista anatomico possono essere classificate in base alla sede dell'ostacolo al flusso in: pre-epatiche, intraepatiche (presinusoidale, sinusoidale o post-sinusoidale) o post-epatiche (Tabella 1).

Nel mondo occidentale circa il 90% dei casi di ipertensione portale è secondario a cirrosi epatica, tappa finale di tutte le epatopatie croniche. Nella cirrosi la fibrosi e la distorsione del parenchima determinata dai noduli di rigenerazione causano un ostacolo *meccanico* sinusoidale al flusso. Esiste una seconda componente della resistenza vascolare intraepatica, detta *dinamica o reversibile*. Questa giustifica un 20-30% della resistenza epatica, ed è determinata da un aumentato

tono vascolare secondario, principalmente, ad un deficit di biodisponibilità intraepatica di ossido nitrico.

In corso di cirrosi l'ipertensione portale riveste un'importanza fondamentale, in quanto è la causa diretta delle più frequenti e severe complicazioni cliniche della malattia epatica. Queste comprendono la formazione, crescita e rottura delle varici gastro-esofagee, l'ascite, la sindrome epato-renale e la peritonite batterica spontanea, che sono le cause di morte più frequenti in corso di cirrosi epatica, e la prima causa di indicazione al trapianto di fegato ¹.

In corso di ipertensione portale l'aumento patologico della pressione portale dovuto all'aumento della resistenza al flusso induce lo sviluppo di una estesa rete di vasi collaterali porto-sistemici (Figura 1). Questi sono dati dalla dilatazione di canali embrionali pre-esistenti o da veri e propri neo-vasi ²⁻⁴ che mettono in comunicazione il circolo portale con il circolo venoso sistemico come tentativo compensatorio di abbassare la pressione portale by-passando il fegato cirrotico. Tuttavia, una volta sviluppatasi circolazione collaterale, si osserva un aumento di flusso all'interno del sistema portale, che mantiene ed aggrava l'ipertensione portale.

Da un punto di vista clinico i vasi collaterali più importanti sono le varici gastroesofagee, poichè una volta formatesi tendono ad ingrandirsi ed a rompersi causando sanguinamento digestivo.

Varici sono già presenti al momento della diagnosi di cirrosi nel 30-40% dei pazienti compensati, e nel 60% dei pazienti scompensati ⁵⁻⁷. Il migliore predittore della formazione di varici è la presenza di un gradiente porto-epatico superiore ai 10 mmHg ⁵. Al di sopra di questa soglia l'ipertensione portale è considerata clinicamente significativa (clinically significant portal hypertension, CSPH) ⁸.

La maggior parte dei pazienti con cirrosi epatica sviluppa CSPH nel corso della malattia, e i dati da un recente studio multicentrico dimostrano che CSPH è già presente al momento della diagnosi in più dell'80% dei pazienti con cirrosi epatica non selezionati, e in circa il 60% dei casi di cirrosi in pazienti ben compensati e senza varici esofagee ⁵.

In pazienti con cirrosi compensata la comparsa di varici esofagee è un chiaro indicatore prognostico che si associa al passaggio da uno stadio a bassissima mortalità (1% ad 1 anno) ad uno a mortalità più elevata (3.4% ad 1 anno) ⁹. In pazienti senza varici, queste compaiono con un'incidenza annuale di circa il 5-10%, mentre in pazienti con varici piccole si osserva una progressione a varici grosse in circa il 12% per anno.

Il rischio di primo sanguinamento da varici varia dal 2 al 15% all'anno e dipende da diversi fattori, i più importanti dei quali sono le dimensioni delle varici, la severità dell'insufficienza epatica, la presenza di segni endoscopici di assottigliamento della parete della varice (segni rossi) ¹⁰ e la gravità dell'ipertensione portale ^{11, 12}.

L'emorragia digestiva da rottura di varici è un evento grave, con un'elevata mortalità, che si attesta in un 15-20% dei casi nonostante i recenti miglioramenti diagnostico-terapeutici.

Valore prognostico dell'HVPG

L'insorgenza di CSPH in corso di cirrosi rappresenta il passaggio del paziente da una situazione a basso rischio ad una ad elevato rischio di complicazioni. Infatti, in pazienti ben compensati e senza varici al momento della diagnosi, la presenza di un HVPG > 10 mmHg comportava un rischio di sviluppare varici esofagee, ascite ed altre complicazioni maggiori a 5 anni notevolmente superiore ai pazienti senza CSPH ^{5, 13}(Figura 2).

Anche una volta superata la soglia dei 10-12 mmHg l'HVPG mantiene un valore nella predizione prognostica dei pazienti. Infatti, numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra il valore basale di HVPG ed il rischio di morte nei pazienti cirrotici ¹⁴⁻¹⁸. Questo valore prognostico è indipendente dalla funzionalità epatica, e può quindi essere di aiuto nell'identificazione di pazienti a maggiore rischio nell'ambito della medesima classe di Child-Pugh, o in pazienti con punteggio MELD simile ¹⁹. Nella maggior parte degli studi l'HVPG è stato considerato ed analizzato come variabile continua, ma 16 mmHg è risultato un buon cut-off per la predizione della sopravvivenza ^{17, 18}.

Eco-color-Doppler nello studio dell'ipertensione portale

L'eco-color-Doppler permette uno studio non invasivo, ripetibile e dinamico in tempo reale degli organi solidi e dei vasi addominali, ed è ampiamente utilizzato nella valutazione dei pazienti con cirrosi ed ipertensione portale.

Numerosi parametri ecografici sono stati associati alla presenza di ipertensione portale (Tabella 2).

L'osservazione di circoli collaterali porto-sistemici è il segno ecografico di ipertensione portale più accurato, con una specificità del 100%. La prevalenza del segno (e quindi la sensibilità del test) è maggiore negli stadi più avanzati della malattia, ed è stata stimata tra il 28 e l'80% ²⁰⁻²².

I principali circoli collaterali evidenziabili ecograficamente sono:

- vena paraombelicale (Figura 3): origina a livello del ramo sinistro della vena porta nel contesto del legamento rotondo, decorre nella parete addominale fino ad anastomizzarsi a livello infraombelicale con la vena iliaca dx
- vena gastrica sinistra o coronaria stomacica: anastomizza il sistema portale con il sistema della vena azygos ed emiazygos

- shunt spleno-renale spontaneo (Figura 4)
- vene gastriche brevi

Mentre in corso di cirrosi la presenza di varici esofagee ha un indubbio valore prognostico negativo, il significato della presenza di altri circoli collaterali, come quelli evidenziabili ecograficamente, è ancora incerto.

Alcuni Autori hanno suggerito, ad esempio, che la permeabilità della vena paraombelicale sia protettiva rispetto allo sviluppo, progressione e sanguinamento delle varici esofagee, visto che drena in un distretto differente rispetto a quello che rifornisce le varici ²³. Il nostro gruppo ha recentemente contestato questa ipotesi, osservando che la presenza di vena paraombelicale pervia non ritarda la formazione e la crescita delle varici esofagee, e che, al contrario, la comparsa di nuovi circoli collaterali all'ecografia addominale (inclusa la vena paraombelicale) si associa alla comparsa ed alla crescita delle varici esofagee ²².

La comparsa di nuovi circoli porto-sistemici all'ecografia addominale può pertanto essere considerato un segno di peggioramento dello stato ipertensivo portale del paziente.

Da un punto di vista emodinamico è stato dimostrato che i circoli collaterali addominali sono equivalenti alle varici di grosse dimensioni per quanto riguarda la risposta postprandiale ²⁴.

Esiste però un solo studio circa la relazione tra l'HVPG e la presenza di circoli collaterali ecografici ²⁰; in tale studio, condotto unicamente in pazienti con cirrosi alcolica, gli autori evidenziavano un'associazione tra severità dell'ipertensione portale e numero di circoli collaterali. Per il disegno trasversale dello studio (cross-sectional study), non venivano riportati dati riguardanti il follow-up dei pazienti, e non sono disponibili pertanto dati in letteratura di correlazione ecografica-emodinamica-clinica.

Ipotesi di lavoro ed obiettivi

Le ipotesi di lavoro alla base di questo studio sono le seguenti:

- 1) la misurazione dell'HVPG fornisce dati utili nella stratificazione prognostica di pazienti con ipertensione portale cirrotica conclamata
- 2) l'apertura di circoli collaterali porto-sistemici in corso di cirrosi avviene a seguito di uno stato di ipertensione portale severa
- 3) la presenza di circoli all'eco-color-Doppler identifica un sottogruppo di pazienti con ipertensione portale severa e pertanto a maggiore rischio di complicazioni cliniche e di mortalità secondaria alla sindrome.

Obiettivo dello studio è confermare queste ipotesi mediante un confronto diretto tra dati emodinamici invasivi (HVPG) e dati ecografici ed eco-color-Doppler di pazienti con cirrosi ed ipertensione portale clinicamente significativa non trattata, di cui si disponga di un adeguato follow-up clinico.

Materiali e Metodi

I criteri di inclusione per questo studio erano i seguenti:

- cirrosi epatica diagnosticata istologicamente o per chiari segni clinici, laboratoristici ed ecografici
- ipertensione portale clinicamente significativa confermata dalla misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG \geq 10 mmHg)
- assenza di trattamento con beta-bloccanti al momento dello studio emodinamico
- eco-color-Doppler addominale effettuato presso il nostro Centro al momento dell'esecuzione dello studio emodinamico invasivo (è stato considerato accettabile un periodo di due mesi entro la misurazione dell'HVPG)
- follow-up clinico della durata minima di un anno

I seguenti sono stati considerati criteri di esclusione:

- trombosi portale
- HCC multifocale
- trattamento con TIPS o shunt chirurgico

Con i criteri sopra esposti sono stati arruolati in questo studio 86 pazienti con cirrosi epatica ed ipertensione portale clinicamente significativa (HVPG \geq 10 mmHg) non trattata, osservati consecutivamente presso il nostro Centro tra il marzo 2002 ed il marzo 2007.

Eco-color-Doppler addominale

L'esame ecografico è stato effettuato con Esaote Technos (Genova, Italia), mediante sonda convex multifrequenza (4.5-7 MHz).

L'esame ecografico bidimensionale è stato condotto secondo le linee guida della Associazione Italiana Studio Fegato²⁵.

Brevemente, il paziente è stato studiato a digiuno da almeno 6 ore, in condizioni standardizzate (supino da almeno 10 minuti, in ambiente tranquillo), ed ha compreso la valutazione della superficie e dell'ecostruttura del parenchima epatico, la ricerca di lesioni focali, la misurazione del diametro della vena porta, vena splenica e mesenterica superiore, la misurazione del diametro della milza, e la ricerca di ascite. La velocità di flusso nella vena porta è stata misurata mediante Doppler pulsato posizionando il volume campione al centro del lume vascolare, con una dimensione di almeno il 50% del diametro del vaso e con un angolo inferiore ai 60°.

La presenza di circoli collaterali è stata sistematicamente ricercata mediante esplorazione bidimensionale ed eco-color-Doppler delle sedi tipiche:

- vena gastrica sinistra: inferiormente al lobo sinistro del fegato mediante scansione longitudinale epigastrica
- vena paraombelicale: scansione trasversale del lobo sinistro epatico a livello del ramo sinistro della vena porta e del legamento falciforme
- shunt spleno-renale spontaneo e vene gastriche brevi: scansioni trasversali ed oblique a livello della milza e del rene sinistro

La diagnosi è stata posta quando si è osservata la presenza di canali anecogeni tortuosi, con flusso venoso al loro interno confermato mediante color-power-Doppler e Doppler pulsato.

Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) (Figura 5)

La misurazione è stata effettuata a digiuno da almeno 6 ore presso le Sala Angiografiche di questo Policlinico, in collaborazione con i colleghi radiologi vascolari.

Dopo anestesia locale si è ottenuto un accesso venoso a livello della vena basilica (antecubitale destra) mediante la tecnica di Seldinger, e, con controllo fluoroscopico, con l'ausilio di una guida angiografica, si è avanzato un catetere 5 French con palloncino (OB Medi-Tech, Boston Scientific) fino alla vena sovraepatica principale. Qui, mediante un trasduttore elettro-meccanico collegato ad un poligrafo (PowerLab, ADI Instruments), sono state misurate la pressione venosa di occlusione e libera. La corretta occlusione del vaso è stata controllata iniettando una piccola quantità di contrasto angiografico dopo aver gonfiato il palloncino. Le misurazioni sono state effettuate tre volte, e si è ottenuto un tracciato su carta permanente, in accordo con le linee guida internazionali ^{26, 27}. Il gradiente porto-epatico (HVPG) è stato calcolato come differenza tra la pressione sovraepatica di occlusione e la pressione sovraepatica libera.

Follow-up clinico

La severità della malattia epatica al momento dello studio e durante il follow-up è stata classificata secondo il punteggio di Child-Pugh-Turcotte ²⁸ utilizzato in maniera quantitativa e semi-quantitativa (classe A: 5-6 punti, classe B: 7-9 punti, classe C: 10-15 punti), e secondo il punteggio MELD ²⁹.

E' stato inoltre utilizzata la stadiazione clinica della cirrosi secondo D'Amico e Garcia-Tsao ⁹; in questa stadiazione i diversi stadi corrispondono a classi di rischio con mortalità crescente. I pazienti con cirrosi compensata vengono ascritti allo stadio 1 o 2 in base all'assenza o alla presenza di varici esofagee, mentre i

pazienti con cirrosi scompensata appartengono allo stadio 3 in caso di presenza di sola ascite, o allo stadio 4 in caso di sanguinamento da varici esofagee.

I seguenti eventi sono stati considerati end-points clinici durante il follow-up:

- 1) scompensi dell'epatopatia: ascite, sanguinamento da varici esofagee, episodi di encefalopatia epatica, sindrome epato-renale
- 2) trapianto epatico
- 3) inserzione di shunt intraepatico trasngiugulare porto-sistemico (TIPS)
- 4) morte per epatopatia

Analisi Statistica dei dati

La comparazione tra pazienti senza e con circoli collaterali ecografici è stata effettuata mediante test T di Student per le variabili quantitative e mediante test Chi quadrato per le frequenze.

Le correlazioni sono state analizzate con test di Pearson in caso di variabili quantitative con distribuzione normale, e con test di Kruskal-Wallis per le variabili con distribuzione non-normale (es. grado delle varici esofagee). L'identificazione del miglior cut-off di HVPG nella predizione della mortalità e del primo scompenso della cirrosi è stata effettuata mediante curve ROC.

L'analisi della mortalità è stata effettuata mediante curve di Kaplan-Meier, e la comparazione tra gruppi (HVPG \geq e $<$ 16 mmHg) è stata effettuata mediante test Log-rank.

In tutti i casi si è considerata significativa una $p < 0.05$.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante programma informatico (SPSS 11.0).

Risultati

Dati clinici dei pazienti

Sono stati arruolati in questo studio 86 pazienti con cirrosi epatica (54 maschi, 32 femmine, età 57 ± 9 anni, range 36-77) ed ipertensione portale clinicamente significativa (HVPG ≥ 10 mmHg) non trattata al momento dello studio, osservati consecutivamente presso il nostro Centro tra il marzo 2002 ed il marzo 2007.

L'eziologia dell'epatopatia era virale in 57 casi (HCV 48 casi, HBV 6 casi, HCV+HBV 3 casi), alcolica in 11 casi, criptogenetica in 7 casi, multifattoriale per virus e alcool in 6 casi, e dovuta ad altre cause in 5 casi.

All'inclusione, 63 pazienti (73%) avevano una cirrosi compensata e 23 (27%) presentavano scompenso della malattia. Secondo gli stadi clinici descritti da D'Amico e Garcia-Tsao⁹ 23 pazienti (26.7%) appartenevano allo stadio 1, 45 (52.3%) allo stadio 2, 15 (17.4%) allo stadio 3, e 3 (3.5%) allo stadio 4.

Il punteggio di Child-Pugh è risultato di 6 punti (mediana), con un range di 5-11. 54 pazienti (62.8%) appartenevano alla classe A di Child-Pugh, 30 (34.9%) alla classe B, e 2 (2.3%) alla classe C.

65 pazienti (76%) avevano varici esofagee, piccole in 24 e medie o grosse in 41.

La Tabella 3 riassume le principali caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti studiati.

Circoli collaterali porto-sistemici addominali all'eco-color-Doppler

Sono stati osservati circoli collaterali in 36 (42%) pazienti. Il circolo maggiormente rappresentato è risultato la vena paraombelicale (n=17), seguita da vena gastrica sinistra (n=15), shunt spleno-renale spontaneo (n=6) e vene gastriche brevi (n=5). Circoli multipli sono stati osservati in 9 casi

(PUV+gastrica sinistra in 3 casi, PUV+vene gastriche brevi in 2 casi, PUV+shunt spleno-renale in 1 caso, vena gastrica sinistra+vene gastriche brevi in 1 caso, vena gastrica sinistra+shunt spleno-renale in 1 caso, vena gastrica sinistra+shunt spleno-renale+circolo mesogastrico aspecifico in 1 caso).

I circoli collaterali addominali sono stati osservati più frequentemente in pazienti scompensati rispetto a pazienti compensati (60% vs. 35%, $p=0.03$), ed in pazienti con varici esofagee rispetto a pazienti senza varici (52% vs. 9%, $p=0.001$).

Le Figure 6 e 7 mostrano la prevalenza di circoli collaterali nella popolazione studiata, stratificata per presenza e dimensione delle varici esofagee, e per classe di Child-Pugh.

Severità dell'ipertensione portale

Tutti i pazienti avevano ipertensione portale clinicamente significativa, con un valore medio di HVPG di 17.8 ± 5.1 mmHg (range 10-33.5).

56 (65%) presentavano un HVPG oltre 16 mmHg (58% dei pazienti compensati e 82% dei pazienti scompensati, $p=0.04$).

L'HVPG presentava una correlazione con la severità della malattia epatica: MELD score ($R=0.416$, $p<0.0001$); Child score ($R=0.447$, $p<0.0001$); componenti oggettive del Child score: albuminemia ($R= -0.436$, $p<0.0001$); bilirubinemia ($R= 0.321$, $p=0.003$); INR ($R= 0.408$, $p<0.0001$) (Figura 8).

L'HVPG era maggiore in pazienti con varici esofagee rispetto a pazienti senza varici (19.0 ± 4.8 vs. 14.1 ± 4.2 mmHg, $p<0.0001$), e si è osservata una correlazione tra HVPG e dimensione delle varici ($R=0.381$, $p<0.0001$).

Relazione tra HVPG e circoli collaterali ecografici

I pazienti con circoli collaterali all'eco-color-Doppler mostravano un HVPG maggiore rispetto ai pazienti senza circoli evidenziabili: 19.9 ± 4.6 vs. 16.2 ± 4.9 mmHg, $p=0.001$.

Inoltre, circoli collaterali erano presenti più frequentemente in pazienti con HVPG ≥ 16 mmHg (57% vs. 13% dei pazienti con HVPG < 16 mmHg, $p < 0.0001$).

Nei pazienti con cirrosi compensata il numero dei circoli collaterali correlava con l'HVPG ($R=0.443$, $p < 0.0001$), mentre non si sono osservate differenze nell'HVPG a seconda delle sedi anatomiche dei circoli collaterali.

Follow-up: correlazione clinico-emodinamica

Primo scompenso della cirrosi

Dei 63 pazienti compensati all'inclusione, 26 avevano un gradiente inferiore ai 16 mmHg, mentre 37 presentavano un HVPG superiore.

Nel corso del follow-up, 16 pazienti (25.3%) hanno presentato un primo scompenso della malattia, prevalentemente manifestatasi con ascite.

13 (81.2%) dei 16 pazienti che hanno sviluppato un primo scompenso della cirrosi avevano un gradiente superiore ai 16 mmHg all'inclusione. L'incidenza di primo scompenso della cirrosi è stata pertanto significativamente maggiore in pazienti con un gradiente superiore ai 16 mmHg rispetto ai pazienti con un gradiente più basso: 35.1% vs. 11.5%, $p=0.02$.

Per identificare i fattori predittivi di primo scompenso nella nostra popolazione è stata effettuata una analisi multivariata. Le variabili introdotte nel modello sono state: albumina, bilirubina, INR e HVPG. Il modello ha selezionato la bilirubina e l'HVPG (sia come variabile continua che come variabile categorica $> 0 < 16$ mmHg) come predittori indipendenti di primo scompenso della cirrosi.

Mortalità

50 pazienti sono stati seguiti per almeno 5 anni; di questi, 10 sono deceduti per cause collegate all'epatopatia (insufficienza epatica terminale in 4 casi; peritonite batterica spontanea in 1 caso; 4 erano compensati alla prima osservazione. Rispetto ai pazienti vivi a 5 anni, i pazienti deceduti presentavano MELD (13 ± 4 vs. 9 ± 3 , $p=0.002$), Child score (7.5 ± 1.7 vs. 6.0 ± 1.3 , $p=0.002$), ed HVPG più elevati (20.5 ± 3.9 vs. 17.3 ± 5.1 , $p=0.05$); si osservava inoltre una tendenza ad una maggiore prevalenza di varici esofagee (90% vs. 72% , $p=0.11$)

Mediante curva ROC l'HVPG ha mostrato un'area sotto la curva (AUROC) di 0.717 ($p=0.02$), ed il miglior cut-off si è confermato 16 mmHg, valore per il quale si ottiene una sensibilità del 90% ed una specificità del 52% per la predizione di morte durante il follow-up. Tutti i pazienti deceduti avevano infatti un gradiente superiore ai 16 mmHg al momento dell'inclusione nello studio.

Per meglio identificare i fattori predittivi di mortalità nella nostra popolazione è stata effettuata una analisi multivariata. Le variabili introdotte nel modello sono state: MELD score o Child score, presenza di varici ed HVPG.

Il modello ha selezionato il MELD score e l'HVPG come fattori predittivi indipendenti di mortalità.

La mortalità a 5 anni è risultata del 26% tra i pazienti con HVPG ≥ 16 mmHg e dello 0% tra i pazienti con HVPG < 16 mmHg ($p=0.04$; Log-rank su curva di Kaplan-Meier $p=0.05$) (Figura 9).

Follow-up: correlazione clinico-ecografica

Lo sviluppo di primo scompenso dell'epatopatia è risultato superiore in pazienti con circoli collaterali alla prima osservazione, ma il dato non ha raggiunto la piena significatività statistica (38% vs. 19%, $p=0.11$). Simili risultati sono stati ottenuti analizzando la mortalità, che è stata del 17.6% in pazienti con circoli collaterali ecografici, e del 7.6% in pazienti senza circolazione collaterale ($p=0.15$).

Valore predittivo della presenza di circoli collaterali addominali per HVPG ≥ 16 mmHg nell'intera popolazione e nei pazienti con cirrosi compensata.

Nella popolazione studiata l'osservazione di collaterali ecografiche ha predetto l'esistenza di un HVPG ≥ 16 mmHg con una specificità del 87% (95% CI 0.73-0.94), una sensibilità del 57% (95% CI 0.46-0.67), un valore predittivo positivo (PPV) del 89% (95% CI 0.77-0.95), un valore predittivo negativo (NPV) del 52% (95% CI 0.41-0.63), un likelihood ratio positivo di 4.29 (95% CI 1.94-9.46), ed un likelihood ratio negativo di 0.49 (95% CI 0.37-0.65). Da un punto di vista pratico questo comporta che la probabilità che il paziente sia portatore di un gradiente superiore ai 16 mmHg aumenti dal 65% (probabilità pre-test) al 89% nel caso di osservazione di circoli collaterali all'eco-color-Doppler addominale.

I risultati in pazienti con cirrosi compensata sono stati simili. In questo sottogruppo l'osservazione di circoli collaterali all'eco-color-Doppler consentiva di incrementare la probabilità che il paziente fosse portatore di un gradiente ≥ 16

mmHg dal 58% (probabilità pre-test) al 91%. Nei pazienti compensati l'accuratezza del test è risultata come segue: specificità 92% (95% CI 0.79-0.97), sensibilità 54% (95% CI 0.41-0.67), PPV 91% (95% CI 0.76-0.97), NPV 59% (95% CI 0.46-0.70), likelihood ratio positivo 7.03 (95% CI 2.23-22.16), e likelihood ratio negativo 0.50 (95% CI 0.37-0.68).

Discussione

La stratificazione del rischio è un punto cruciale nella gestione clinica dei pazienti con malattie croniche, poichè idealmente a pazienti ad alto rischio è necessario offrire misure terapeutiche più aggressive.

La predizione del rischio di complicazioni e di morte nei pazienti con cirrosi epatica è oggetto di studio da molto tempo. La revisione critica della letteratura inerente effettuata recentemente da D'Amico e Garcia Tsao⁹ ha permesso di evidenziare che gli indicatori prognostici sono differenti in caso di cirrosi compensata e di cirrosi scompensata (ascite, sanguinamento da varici, ecc.). Nella cirrosi compensata la prognosi è strettamente legata alla presenza di ipertensione portale, mentre quando sono già comparsi scompensi della malattia epatica il rischio di morte dei pazienti dipende prevalentemente dal grado di insufficienza epato-cellulare⁹.

Il gold-standard nella valutazione della presenza e del grado di ipertensione portale è la misurazione del gradiente porto-epatico durante cateterismo delle vene sovraepatiche (hepatic venous pressure gradient, HVPG), test che dovrebbe pertanto essere utilizzato nella validazione di nuovi metodi diagnostici in questo tipo di pazienti³⁰.

Studi di correlazione clinico-emodinamica hanno confermato che nella cirrosi compensata la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (HVPG ≥ 10 mmHg) è il principale fattore indipendentemente associato allo sviluppo di varici esofagee e di primo scompenso della cirrosi⁵. Tuttavia, la proporzione di pazienti che appartengono a questo gruppo “a rischio” è molto elevata, ed è pari circa all'80% dei pazienti alla prima osservazione⁵. Per questa ragione in questo gruppo di pazienti sarebbe utile poter stratificare ulteriormente il rischio. Nonostante la sua indubbia utilità ed il basso rischio di complicazioni, la misurazione del

gradiente è una manovra invasiva, relativamente costosa e non disponibile in tutti i Centri. Per questo motivo negli ultimi anni sono stati prodotti numerosi lavori scientifici ai fini di identificare metodi non-invasivi capaci di fornire indicazioni diagnostiche e prognostiche.

Gli esami laboratoristici³¹ e l'elastografia transitoria (Fibroscan®)³² sono utili nella diagnosi di esclusione di CSPH in pazienti con cirrosi compensata, mentre sono molto meno precisi nel definire il grado di ipertensione portale oltre il valore di HVPG di 10 mmHg; attualmente non sono disponibili semplici indicatori non-invasivi di valori più elevati.

L'eco-color-Doppler è da molti anni considerato l'esame di primo livello per la diagnosi di cirrosi e di ipertensione portale, vista la sua ripetibilità ed affidabilità in mani esperte. Inoltre, in un contesto di epatopatia cronica, l'osservazione di circolazione collaterale porto-sistemica all'eco-color-Doppler è un indicatore specifico di ipertensione portale.

I dati dello studio oggetto di questa tesi evidenziano che in pazienti con cirrosi compensata e CSPH la misurazione del gradiente mantiene un valore predittivo indipendente sia per quanto riguarda il rischio di primo scompenso che di mortalità.

Il valore di HVPG che meglio discrimina i pazienti a basso rischio da quelli a rischio più elevato di scompenso e di morte è risultato 16 mmHg. Questo conferma precedenti osservazioni riguardanti la mortalità in gruppi selezionati di pazienti^{18, 33}. Per quanto riguarda il rischio di primo scompenso, la nostra osservazione è originale, e non era stata in precedenza riportata.

Questo studio evidenzia inoltre che nell'ambito di pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa (confermata mediante il gold-standard), l'osservazione di circolazione collaterale all'eco-color-Doppler identifica un grado particolarmente severo di ipertensione portale (HVPG \geq 16 mmHg) gravato da un maggior rischio di complicazioni e mortalità. Per quanto concerne l'utilità pratica del segno, la sua osservazione aumenta ad oltre il 90% la probabilità di appartenere al gruppo ad alto rischio, anche in pazienti con cirrosi compensata.

In pazienti all'esordio, l'osservazione di collaterali all'eco-color-Doppler rafforza la necessità di effettuare una gastroscopia per l'identificazione di varici esofagee, in quanto vi è un'associazione tra questi due segni di ipertensione portale.

Visto il disegno dello studio, che prevedeva l'arruolamento di pazienti con CSPH, non è possibile escludere che le collaterali porto-sistemiche si possano formare in pazienti con HVPG $<$ 10 mmHg. Tuttavia, abbiamo osservato che nei pazienti senza varici esofagee inclusi in questo studio solo 2/21 (9%) presentavano collaterali all'eco-color-Doppler, ed in entrambi i casi l'HVPG era superiore a 16 mmHg. In aggiunta, collaterali ecografiche erano significativamente più frequenti in pazienti con complicazioni cliniche dell'ipertensione portale. Questi dati suggeriscono che, analogamente a quanto osservato per le varici esofago-gastriche, le collaterali porto-sistemiche all'eco-color-Doppler addominale sono un segno specifico, sebbene non molto sensibile, di ipertensione portale clinicamente significativa.

Conclusioni

In conclusione, in pazienti con cirrosi epatica ed ipertensione portale clinicamente significativa, l'osservazione di circoli collaterali porto-sistemici all'eco-color-Doppler addominale è un indicatore specifico di ipertensione portale particolarmente severa ($HVPG \geq 16$ mmHg), che si associa ad un elevato rischio di primo scompenso della cirrosi e ad un'elevata mortalità a 5 anni (Figura 10).

Pertanto, l'osservazione di questo segno ecografico permette di identificare non-invasivamente un sottogruppo di pazienti con prognosi più severa senza dover ricorrere alla misurazione invasiva del gradiente porto-epatico.

Tabella 1. Classificazione dell'ipertensione portale secondo il sito di aumento della resistenza. * *pattern pre-sinusoidale*

Pre-epatiche

Trombosi della vena porta

Trombosi della vena splenica; stenosi congenita della vena porta; compressione estrinseca della vena porta; fistula arterio-venosa

Intra-epatiche

Cirrosi (virale, alcolica, biliare, metabolica)

Malattie granulomatose (schistosomiasi, sarcoidosi, tubercolosi, cirrosi biliare primitiva)

Trasformazione nodulare parziale*; Iperplasia Nodulare Rigenerativa*;
Fibrosi epatica congenita; Peliosi epatica; Malattia policistica*; Ipertensione portale Idiopatica*; Ipervitaminosi A; Avvelenamento da Arsenico, solfato di rame, cloruro di vinile; Amiloidosi; Mastocitosi; Sindrome di Rendu-Osler-Weber; Infiltrazione epatica in corso di malattia ematologica; Steatosi acuta della gravidanza; Epatite acuta virale ed alcolica severa; Epatite cronica attiva; Carcinoma epatocellulare; Tossicità da cianamide; malattia veno-occlusiva

Post-epatiche

Trombosi delle vene sovraepatiche (Sindrome di Budd-Chiari)

Malformazioni congenite e trombosi della vena cava inferiore

Pericardite costrittiva

Malattie della valvola tricuspide

Tabella 2. Principali parametri ecografici associati alla presenza di ipertensione portale.

	Variabile	Ref. bibliografica
Parametri Bidimensionali	Dilatazione della vena porta (diametro > 13 mm)	34-36
	Mancanza della variazione respiratoria del diametro di v. splenica e della VMS	34
	Splenomegalia (diametro longitudinale milza > 12 cm o area di sezione > 45 cmq)	Numerosi autori
	Circoli collaterali porto-sistemici	20* 21
	Ascite	Numerosi autori
Parametri semiquantitativi e quantitativi	Velocità media portale < 12-16 cm/s	37-39
	Aumento congestion index vena porta	40
	Inversione del flusso portale	41
	Riduzione della fascità del flusso vene sovrappatiche	42 43
	Aumento degli indici di impedenza dell'arteria epatica	44 45*
	Aumento indici di impedenza dell'arteria splenica	46 47*
	Diminuzione indici di impedenza dell'art. mesenterica superiore	48
	Aumento indici di impedenza delle arterie renali	49*

* Gold-standard per la diagnosi di ipertensione portale: HVPG. I restanti studi usano la presenza di varici esofagee.

Tabella 3. Principali caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio.

Variabile	Tutti (n=86)	HVPG < 16 mmHg (n=30)	HVPG ≥16 mmHg (n=56)	P
Età, anni	57±9	55±9	58±9	NS
Maschi, %	63	57	66	NS
Eziologia (Virus/alcohol/cripto/ Multifattoriale/altro)	57/11/7/6/5	19/2/2/3/4	35/9/5/5/2	NS
Cirrosi compensata, %	73	87	66	<0.0001
Bilirubina, mg/dl	1.6±1.6	0.9±0.5	2.0±1.8	<0.001
Albumina, g/dl	3.6±0.5	3.9±0.4	3.4±0.4	<0.0001
INR	1.30±0.23	1.18±0.12	1.36±0.25	<0.0001
Creatinina, mg/dl	0.93±0.18	0.94±0.18	0.93±0.19	NS
AST, U/l	89±71	93±74	87±69	NS
ALT, U/l	78±64	97±72	67±59	0.051
Piastrine, 10⁹/l	91±44	107±58	83±32	<0.0001
Class di Child Pugh, % (A/B/C)	63/35/2	87/13/0	50/46/4	<0.0001
Child Pugh score	6.2±1.4	5.4±0.8	6.7±1.5	<0.0001
MELD score	9±4	7±3	11±4	<0.0001
Varici esofagee, % (no/piccole/grandi)	24/28/48	47/23/30	13/30/57	<0.0001

GOV e IGV, %	13.0	13.7	12.5	NS
Segni rossi, %	36.0	23.0	43.0	<0.05
Gastropatia ipertensiva, %	41.0	31.0	46.4	NS
Ascite, %	19.7	7.0	23.2	<0.05
Progressa Rottura di varici, %	3.5	3.3	3.6	NS
Encefalopatia, %	3.5	3.5	3.6	NS
Stadio clinico, % (1/2/3/4)	27/52/17/4	50/40/7/3	14/59/23/4	<0.0001
Collaterali ecografiche, %	42	13	57	<0.0001
HVPG, mmHg	17.8±5.1	12.6±1.6	20.6±4.1	<0.0001
HVPG ≥ 16 mmHg, %	65	N/A	N/A	

Figura 1. Anatomia delle principali collaterali porto-sistemiche in corso di ipertensione portale

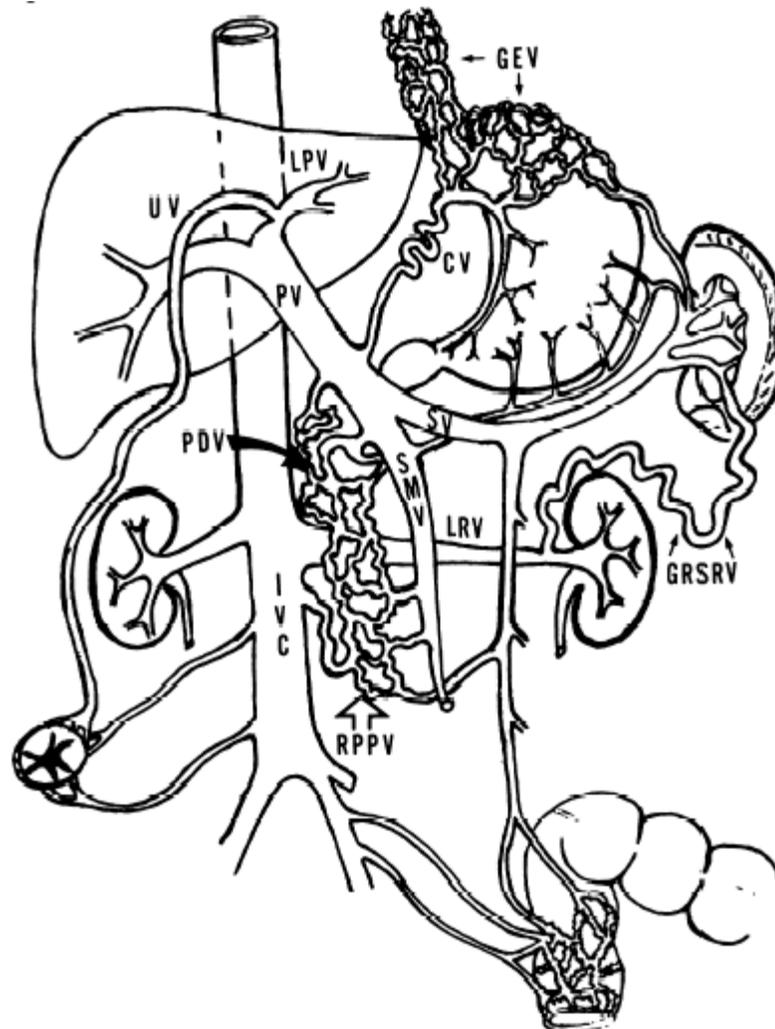


Diagram of the common portosystemic collateral venous pathways in portal hypertension. *GEV* = gastroesophageal veins; *UV* = umbilical vein; *LPV* = left branch of the portal vein; *PV* = portal vein; *CV* = coronary vein; *PDV* = pancreatico-duodenal veins; *SV* = splenic vein; *SMV* = superior mesenteric vein; *LRV* = left renal vein; *IVC* = inferior vena cava; *GRSRV* = gastrorenal-splenorenal veins; *RPPV* = retroperitoneal-paravertebral veins.

Figura 2. Correlazioni clinico-emodinamiche nella cirrosi compensata. La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa è il fattore predisponente al rischio di complicazioni della cirrosi. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati per ottenere una migliore definizione prognostica in questi pazienti, ed in particolare sono necessari indicatori non-invasivi delle diverse soglie di rischio.

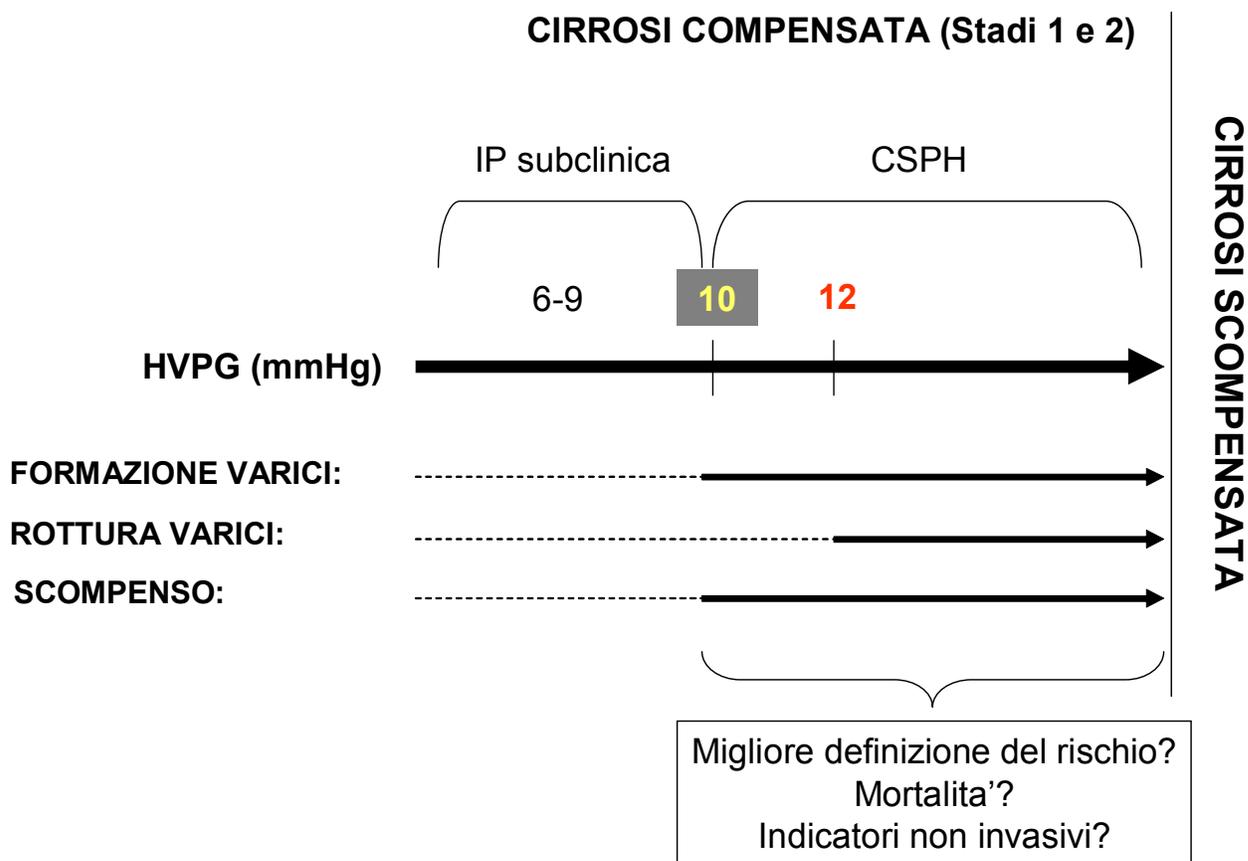


Figura 3. Vena paraombelicale pervia allo studio eco-color-Doppler.

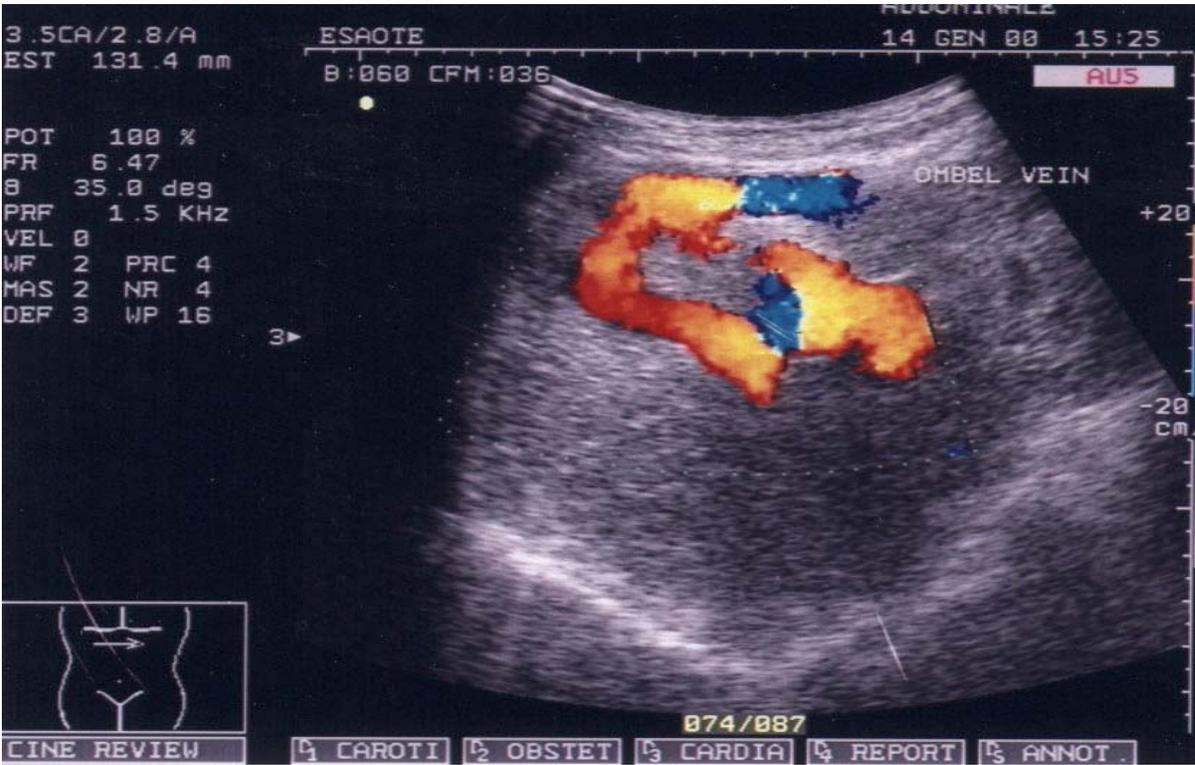


Figura 4. Shunt spleno-renale spontaneo allo studio eco-color-Doppler

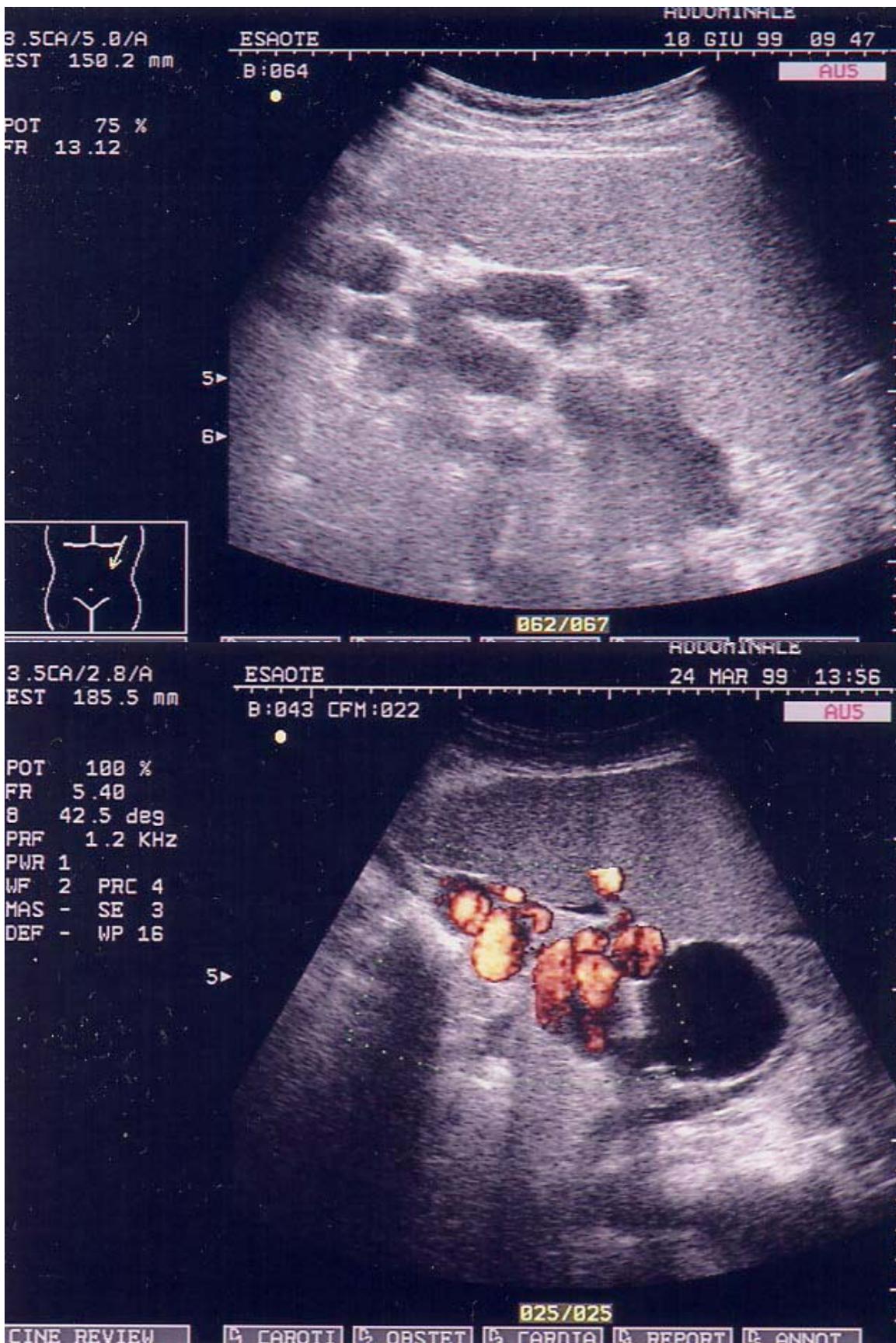


Figura 5. Misurazione dell'HVPG (modificato da ⁸). L'accesso al circolo venoso sistemico può essere ottenuto per via giugulare, femorale o brachiale (A). La misurazione viene effettuata all'interno di una vena sovraepatica, con il catetere in posizione di occlusione (B) e libera (C).

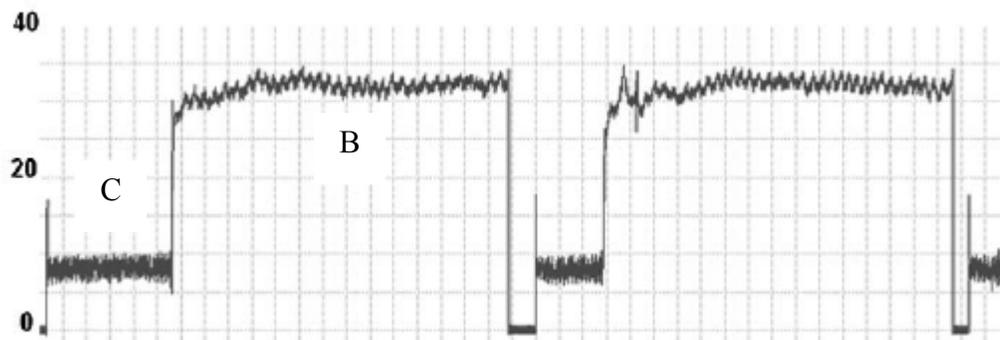
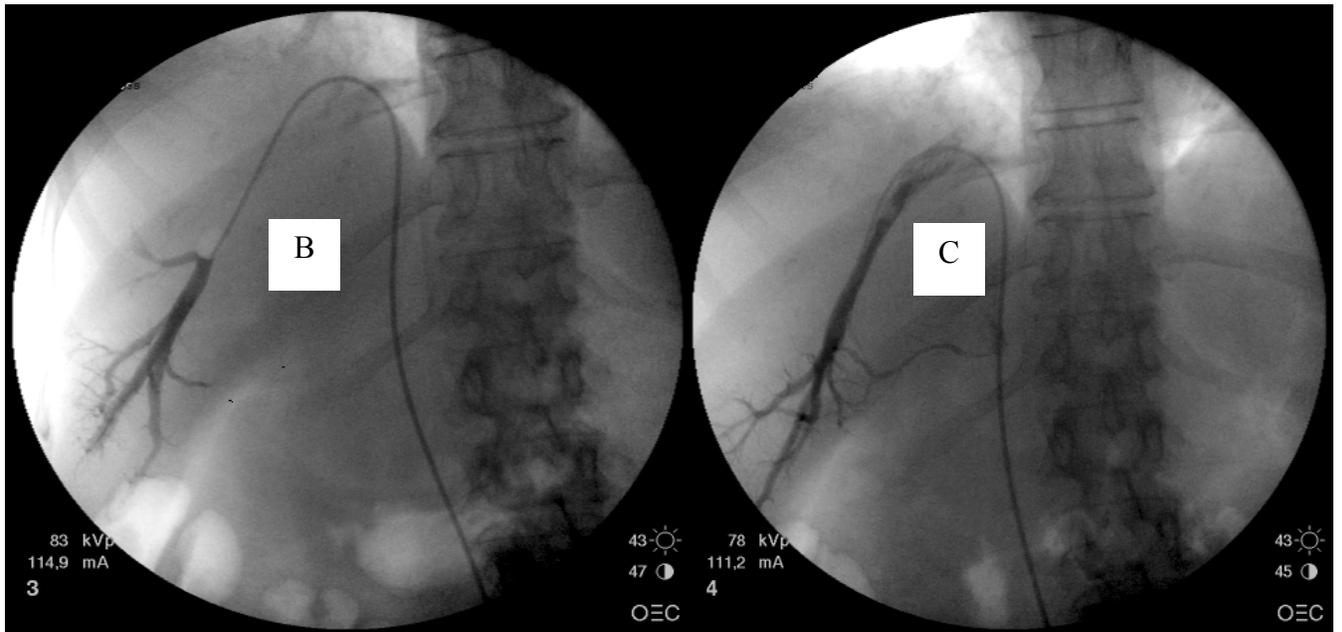
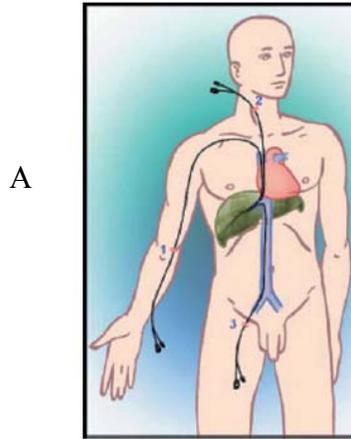


Figura 6. Prevalenza dei circoli collaterali ecografici nella popolazione studiata, stratificata in base alla presenza e grado delle varici esofagee.

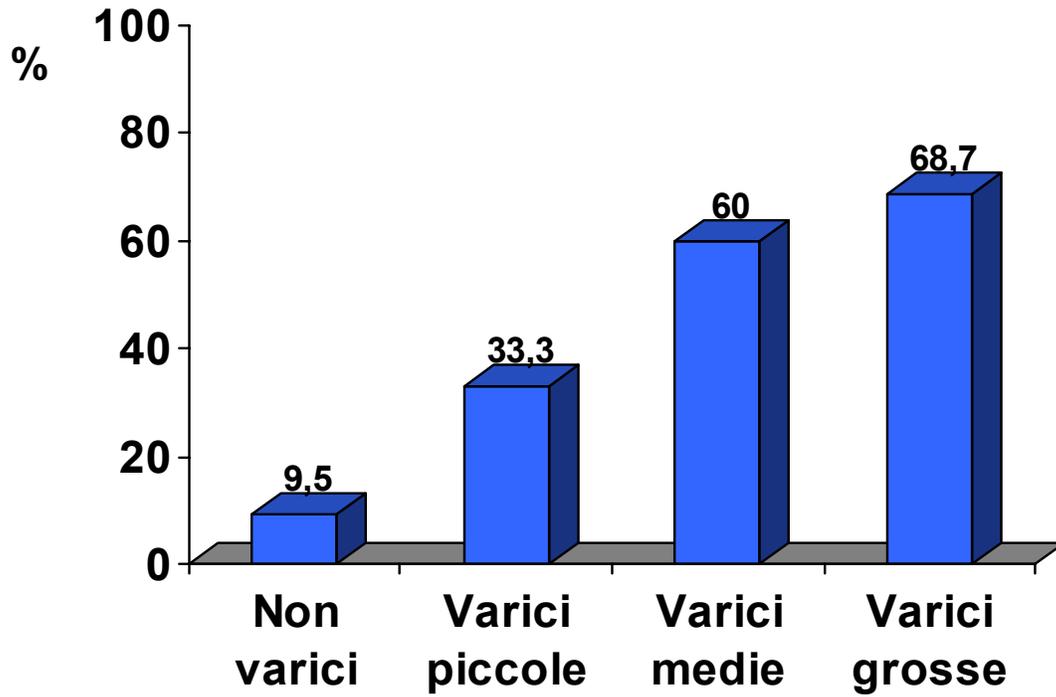


Figura 7. Prevalenza dei circoli collaterali ecografici nella popolazione studiata, stratificata in base alla classe di Child-Pugh.

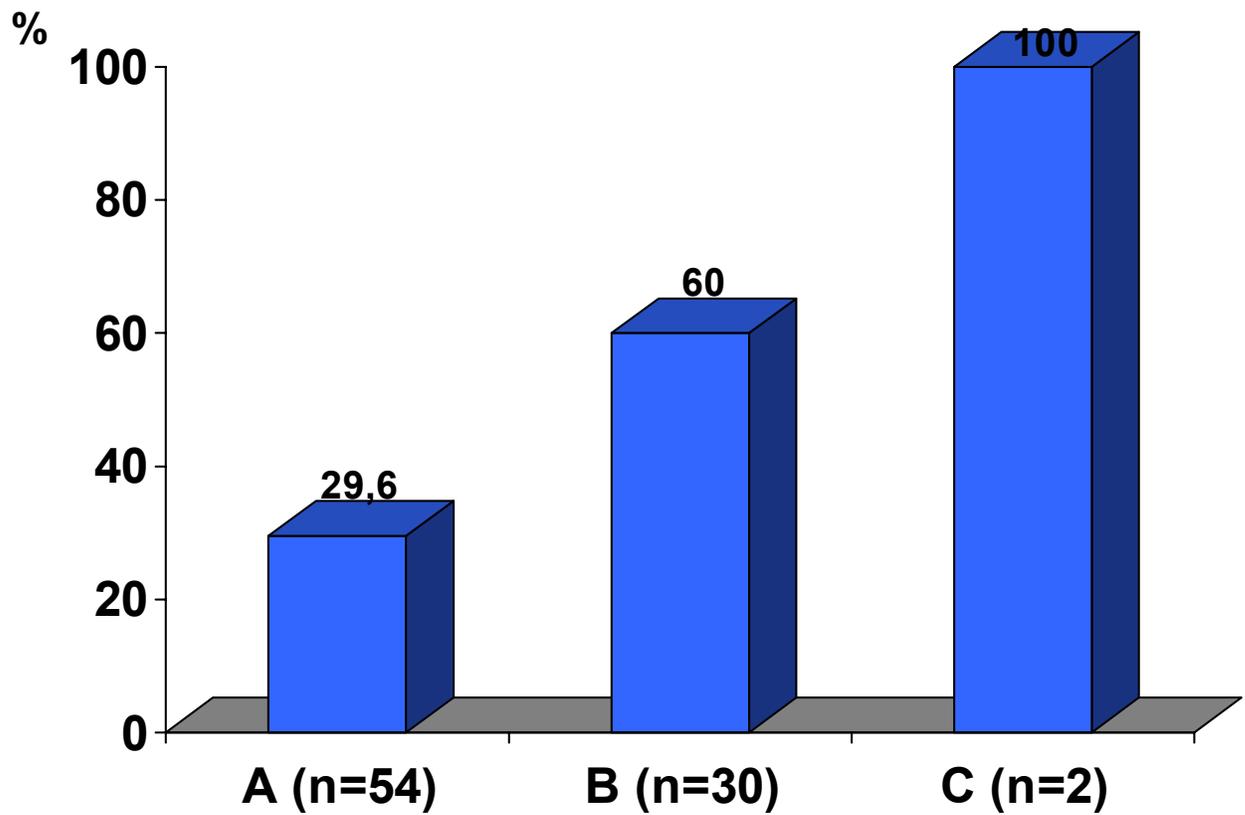


Figura 8. Correlazione tra HVPG ed albumina ($R=-0.436$, $p<0.0001$), bilirubina ($R=0.321$, $p=0.003$), ed INR ($R=0.408$, $p<0.0001$).

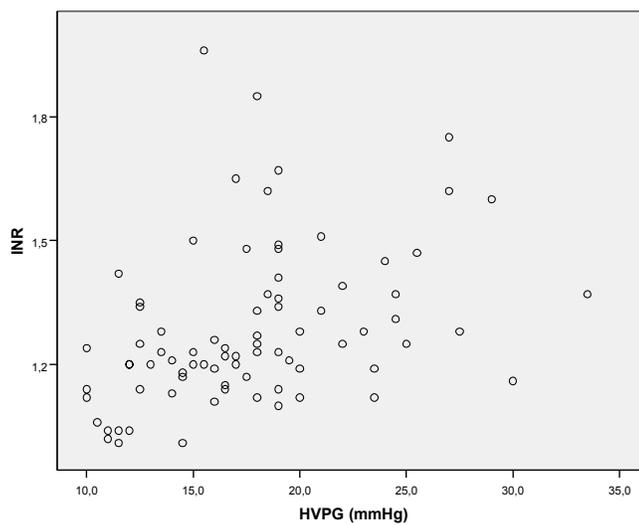
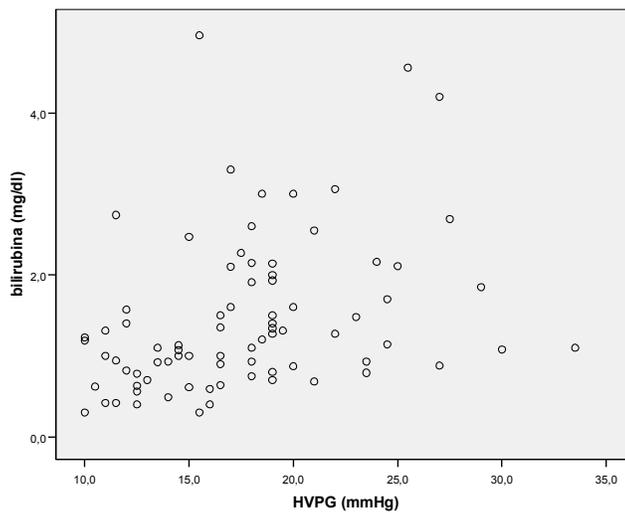
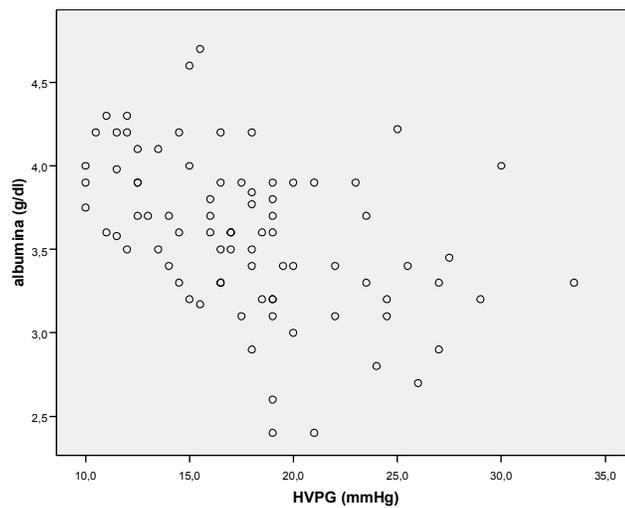


Figura 9. Curva di sopravvivenza dei pazienti inclusi nello studio, stratificati in base alla severità dell'ipertensione portale. Come si può osservare, i pazienti con un gradiente superiore ai 16 mmHg (linea verde, n=56) hanno presentato una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti con HVPG inferiore (linea blu, n=30) (Log-rank 3.56, p=0.05).

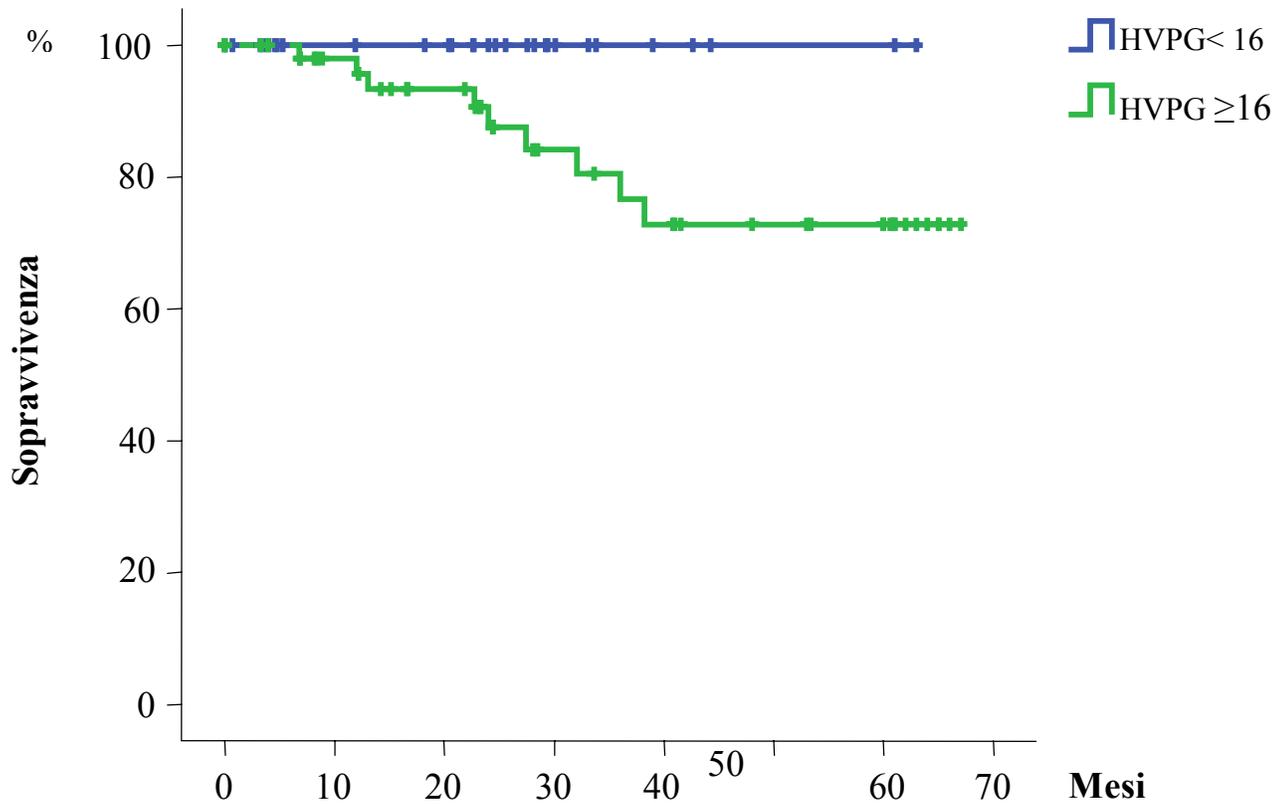
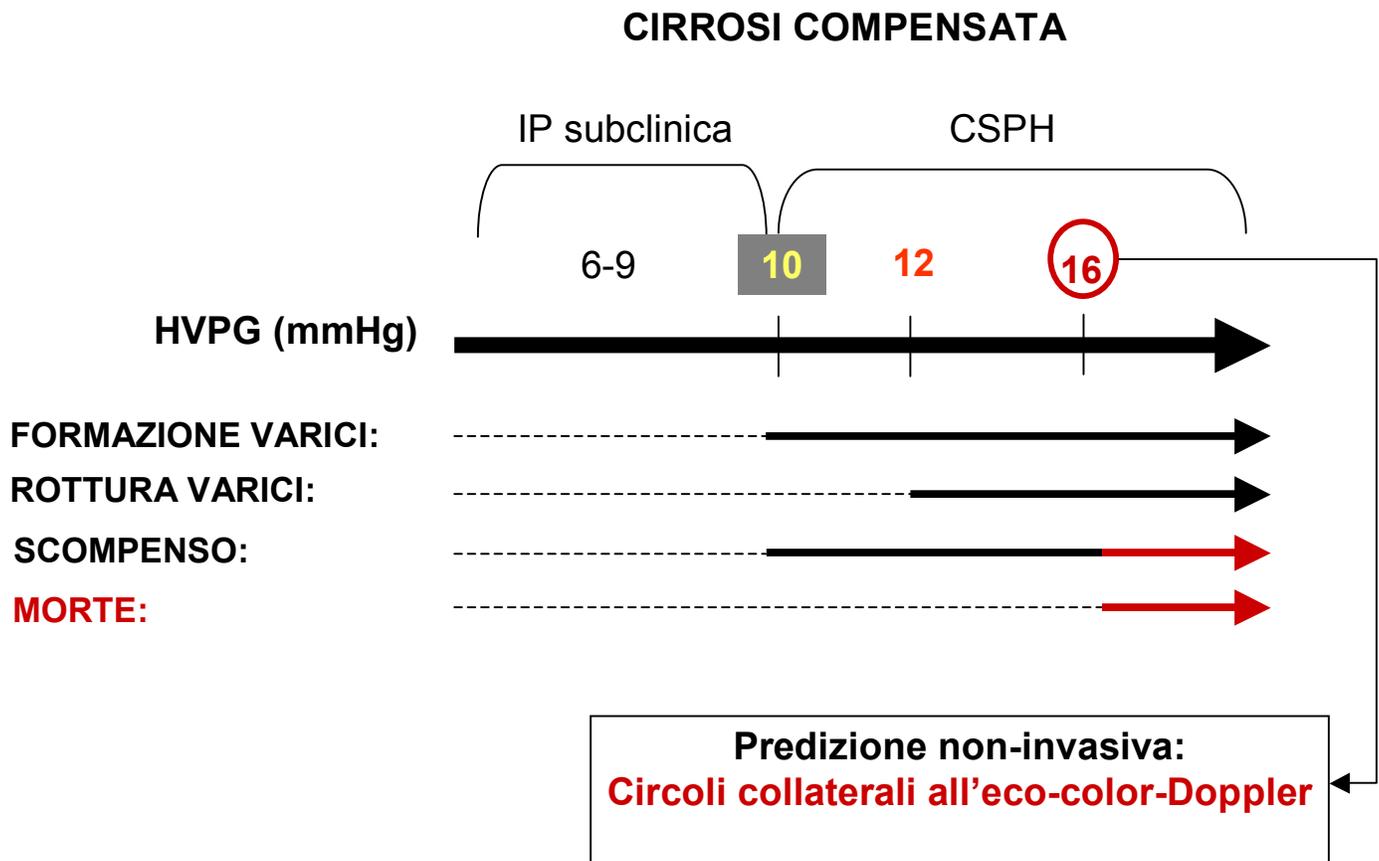


Figura 10. Correlazioni clinico-emodinamiche nella cirrosi compensata includendo i risultati del presente studio.



Bibliografia

1. Vargas V, Rimola A, Casanovas T, Castells L, Navasa M, Baliellas C, Bilbao I, Visa J, Jaurrieta E, Margarit C. Applicability of liver transplantation in Catalonia at the end of the millennium. A prospective study of adult patient selection for liver transplantation. *Transpl Int* 2003;16:270-275.
2. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004;126:886-894.
3. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005;43:98-103.
4. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology* 2007;46:1208-1217.
5. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
6. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:243-256.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
8. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006;26:348-362.
9. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.

10. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices [see comments]. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
11. 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.
12. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage [see comments]. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
14. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, Widding A, Ring-Larsen H, Christensen NJ. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1988;6:350-358.
15. Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8:222-227.
16. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, Sacerdoti D, Angeli P, Gatta A. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973-979.
17. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-934.
18. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM* 1998;91:19-25.

19. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo IO, Salcedo M, Clemente G, Nunez O, Matilla A, Molinero LM. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005;42:793-801.
20. Vilgrain V, Lebre C, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990;15:218-222.
21. von Herbay A, Frieling T, Haussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound* 2000;28:332-339.
22. Berzigotti A, Merkel C, Magalotti D, Tiani C, Gaiani S, Sacerdoti D, Zoli M. New abdominal collaterals at ultrasound: A clue of progression of portal hypertension. *Digestive and Liver Disease* In Press, Corrected Proof.
23. Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C, Vergesslich KA, Walter RM, Frotz S, Sommer G. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US. *Radiology* 1989;170:339-342.
24. Siringo S, Piscaglia F, Zironi G, Sofia S, Gaiani S, Zammataro M, Bolondi L. Influence of esophageal varices and spontaneous portal-systemic shunts on postprandial splanchnic hemodynamics. *Am J Gastroenterol* 2001;96:550-556.
25. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Linee guida A.I.S.F. per l'ipertensione portale. 2006:7-9.
26. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis* 2006;10:499-512, viii.
27. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-282.
28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
29. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.

30. Gluud C, Brok J, Gong Y, Koretz RL. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. *J Hepatol* 2007;46:734-742.
31. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1159-1167.
32. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, Petrarca A, Moscarella S, Belli G, Zignego AL, Marra F, Laffi G, Pinzani M. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-1297.
33. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-934.
34. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, Labo G. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982;142:167-172.
35. Bolondi L, Mazziotti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A, Bellusci R, Gozzetti G, Possati L, Labo G. Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery* 1984;95:261-269.
36. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, D'Amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-338.
37. Zoli M, Marchesini G, Cordiani MR, Pisi P, Brunori A, Trono A, Pisi E. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects. *J Clin Ultrasound* 1986;14:429-435.
38. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, Nakamura T, Miyake T, Uchino H, Kanematsu Y, Koizumi S. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. *J Clin Ultrasound* 1986;14:579-588.

39. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-985.
40. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, Uchino H. "Congestion index" of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:735-739.
41. Gaiani S, Bolondi L, Li BS, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991;100:160-167.
42. Bolondi L, Li BS, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, Barbara L. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991;178:513-516.
43. Gorka W, al MA, al SM, Altraif I, Gorka TS. Qualitative hepatic venous Doppler sonography versus portal flowmetry in predicting the severity of esophageal varices in hepatitis C cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:511-515.
44. Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D, Donati G, Celli N, Gramantieri L, Crespi C, Bolondi L. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:647-652.
45. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, Larrey D, Bruel JM. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998;28:932-936.
46. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei-Faccioli A, Angeli P, Jemmolo RM, Bombonato G, Gatta A. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions [see comments]. *Hepatology* 1996;23:1035-1040.
47. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Gatta A. Noninvasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-Doppler. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:901-907.

48. Piscaglia F, Gaiani S, Gramantieri L, Zironi G, Siringo S, Bolondi L. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationship with disease severity and portal circulation. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1925-1930.
49. Berzigotti A, Casadei A, Magalotti D, Castaldini N, Losinno F, Rossi C, Zoli M. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Radiology* 2006;240:581-586.

Ringraziamenti

Al termine di questo lungo percorso universitario ringrazio di cuore le persone che mi hanno insegnato ad essere curiosa, a pormi dubbi e a cercare risposte.

Grazie quindi a mio padre, per avermi trasmesso la curiosità e la passione per la medicina, e a mia madre, per avermi contagiato con la sua instancabile capacità di interessarsi alle persone.

Ringrazio il Prof. Marco Zoli, che ha guidato la mia formazione, e la Dott.ssa Donatella Magalotti, per essere sempre disponibile a discutere i dubbi e a cercare insieme risposte migliori.

Ed il fantastico gruppo di Barcellona, in particolare Juan-Carlos e Juan, che sono amici e colleghi straordinari, e Jaume, che ha un posto speciale nella mia vita.

Ma il ringraziamento più sincero va a tutti i malati che si sono pazientemente prestati a centinaia di domande, di visite e di ecografie: spero che quello che ho imparato possa un giorno aiutare almeno qualcuno di loro.

“Ogni medico dovrebbe essere ricco di conoscenze, e non soltanto di quelle che sono contenute nei libri; i suoi pazienti dovrebbero essere i suoi libri.”

Paracelso