

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Mediche Generali e dei Servizi

Ciclo XXIX

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico disciplinare: MED/09

**Ruolo delle nuove tecnologie basate sugli ultrasuoni
nella valutazione dell'ipertensione portale nei
pazienti con epatopatia cronica**

Presentata da: Dr.ssa Giulia Allegretti

Coordinatore Dottorato

Prof. Luigi Bolondi

Relatore

Prof. Fabio Piscaglia

Esame finale anno 2017

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1. L'ipertensione portale nella cirrosi epatica	3
1.2. Misurazione dell'HVPG	5
1.3. Endoscopia	7
1.4. Valutazione non invasiva dell'ipertensione portale	7
1.5. Elastografia	8
1.5.1. Elastografia transitoria (TE)	8
1.5.2. Elastografia shear wave puntiforme (pSWE)	11
1.5.3. Elastografia shear wave bidimensionale (2D-SWE)	12
1.5.4. Limiti	13
1.6. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica	14
2. OBIETTIVI	15
3. PAZIENTI E METODI	15
3.1. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica	15
3.2. Elastografia epatica e splenica	16
4. ANALISI STATISTICA	17
5. RISULTATI	17
5.1. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica	17
5.2. Elastografia epatica e splenica	17
5.2.1. Popolazione generale	17
5.2.2. Fibroscan	19
5.2.3. Elast-PQ	20
5.2.4. 2D-SWE Aixplorer	22
6. DISCUSSIONE	25
7. CONCLUSIONI	29
BIBLIOGRAFIA	30

1. INTRODUZIONE

1.1. L'ipertensione portale nella cirrosi epatica

L'ipertensione portale è una sindrome clinica frequente definita come un patologico aumento del gradiente pressorio tra la vena porta e la vena cava inferiore, la cosiddetta pressione di perfusione portale del fegato, al di sopra del range di normalità (1-5 mmHg) [1].

Come in ogni altro sistema vascolare, anche nel sistema portale la pressione è funzione diretta della resistenza al flusso e dell'entità del flusso stesso, secondo la legge di Ohm: $\text{Pressione} = \text{Resistenza} \times \text{Flusso}$ [2].

Qualsiasi condizione che interferisca con il flusso portale può determinare lo sviluppo di ipertensione portale e tali cause possono essere classificate in pre-epatiche, intra-epatiche e post-epatiche a seconda della localizzazione anatomica dell'ostruzione al flusso [3].

Nei Paesi Occidentali la cirrosi è la causa più comune di ipertensione portale, rendendo conto di più del 90% dei casi [3].

Nella cirrosi l'aumento delle resistenze al flusso portale è localizzato a livello intra-epatico ed è dovuto alla marcata distorsione dell'architettura vascolare epatica come conseguenza dei fenomeni di fibrogenesi e rigenerazione nodulare [4].

La cirrosi rappresenta lo stadio finale di qualsiasi epatopatia cronica. La sua storia naturale è caratterizzata da una fase asintomatica, denominata cirrosi "compensata", seguita da una fase rapidamente progressiva marcata dallo sviluppo di complicanze dovute all'ipertensione portale e/o alla disfunzione epatica, denominata cirrosi "scompensata" [5].

Queste due fasi della cirrosi sono caratterizzate da una sopravvivenza media molto diversa, circa 12 anni la compensata e circa 2 anni la scompensata, e da diversi fattori predittivi di sopravvivenza [5].

Infatti, nei pazienti con cirrosi compensata, la morte non si verifica finché non si sviluppano le complicanze che caratterizzano la fase scompensata. Pertanto, in questa prima fase della malattia, la valutazione del rischio di scompenso assume una grande rilevanza prognostica [6].

I due fattori prognostici maggiormente validati nella cirrosi compensata sono la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa e la presenza di varici esofagee [7].

Si parla di ipertensione portale clinicamente significativa quando il gradiente di pressione venosa epatica (HVPG – hepatic venous pressure gradient) è maggiore o uguale a 10 mmHg, mentre per valori compresi tra 5 e 9 mmHg l'ipertensione portale è definita subclinica [3].

Fino allo sviluppo dell'ipertensione portale clinicamente significativa, i pazienti con epatopatia cronica, anche in fase cirrotica, non presentano alcuna sintomatologia specifica. Le più frequenti manifestazioni dell'ipertensione portale clinicamente significativa sono l'ascite e le varici gastroesofagee, ma con la progressione di tale quadro compaiono altre complicanze quali il sanguinamento da varici, la peritonite batterica spontanea, la sindrome epato-renale e l'encefalopatia epatica [8].

Appare quindi evidente che la cirrosi non può essere considerata semplicemente come lo stadio finale dell'evoluzione delle epatopatie croniche, ma deve essere considerata essa stessa una condizione progressiva a più stadi caratterizzati ciascuno da aspetti fisiopatologici, clinici e prognostici diversi [9].

I cambiamenti emodinamici svolgono un ruolo di primo livello nella progressione della cirrosi.

Una delle prime conseguenze dell'ipertensione portale, che si instaura a causa dell'incremento a livello intraepatico delle resistenze al flusso, è la formazione di circoli collaterali porto-sistemici; nonostante ciò l'ipertensione portale persiste, in parte perché gli stessi collaterali hanno una resistenza più alta rispetto ai sinusoidi epatici, in parte a causa del concomitante incremento del flusso secondario alla vasodilatazione splancnica [10].

La vasodilatazione splancnica, dovuto a fattori locali, innesca a sua volta una serie di risposte a livello sistemico che conducono ad un'aumentata ritenzione di sodio e acqua, ad un aumentato ritorno venoso al cuore attraverso i circoli collaterali ed alla cosiddetta circolazione iperdinamica, in cui, come in ogni altra sindrome da alta portata, si ha un iniziale compenso, secondo il grado di riserva cardiaca individuale, per arrivare infine all'insufficienza cardiaca in cui il cuore non è in grado di far fronte alla progressiva vasodilatazione mantenendo adeguati livelli di pressione arteriosa [11].

Fatta eccezione per l'ittero, tutte le complicanze della cirrosi possono essere ricondotte, direttamente o indirettamente, all'ipertensione portale ed è stata dimostrata la presenza di una stretta relazione tra la presenza ed il grado dell'ipertensione portale, misurata come HVPG, e l'insorgenza dei principali eventi clinici [10].

In particolare, il rischio di sviluppare varici gastroesofagee o altre complicanze è trascurabile per valori di HVPG < 10 mmHg, mentre al di sopra di questo valore esso aumenta di circa l'11% per ogni mmHg [6].

Inoltre, l'emorragia da varici non si verifica per valori di HVPG < 12 mmHg [12].

Nel contesto della cirrosi scompensata, in cui ciascuna complicanza dell'ipertensione portale ha uno specifico impatto sulla sopravvivenza del paziente [13, 14], la misurazione dell'HVPG fornisce ulteriori informazioni prognostiche.

Nello studio di Ripoll et al., infatti, essa si configura come un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza in aggiunta al MELD score; in particolare è stato dimostrato che per ogni mmHg il rischio di morte aumenta del 3% [15].

Diversi studi hanno mostrato che, in pazienti con cirrosi scompensata, valori di HVPG \geq 16 mmHg sono associati ad un'aumentata mortalità, sebbene il razionale biologico di questo reperto non sia ancora chiaro [8].

L'altro importante cut-off è fissato a 20 mmHg; infatti, valori di HVPG \geq 20 mmHg ad una prima misurazione durante un episodio di emorragia acuta da varici sono stati associati ad un maggiore rischio di risanguinamento e ad una maggiore mortalità correlata all'episodio emorragico [16].

1.2. Misurazione dell'HVPG

Il gradiente di pressione venosa epatica (HVPG) stima accuratamente la pressione portale nelle condizioni in cui l'aumento delle resistenze al flusso è localizzato a livello dei sinusoidi, come accade nelle più comuni eziologie della cirrosi, cioè quella alcolica e quella virale [10].

La misurazione di tale gradiente mediante cateterismo delle vene sovraepatiche ha quasi completamente rimpiazzato la misurazione diretta della pressione portale attraverso la puntura della polpa splenica od il cateterismo trans-epatico o trans-venoso della vena porta, tecniche maggiormente complesse ed invasive che attualmente vengono riservate a pochissimi casi specifici [1].

Il cateterismo delle vene sovraepatiche è una procedura minimamente invasiva condotta in sedazione e con monitoraggio non invasivo dei segni vitali [1].

Sotto anestesia locale si cateterizza la vena giugulare destra (oppure la femorale o l'antecubitale) e, dopo aver inserito un introduttore venoso, si avanza sotto guida

fluoroscopica un catetere a palloncino attraverso l'atrio destro e la vena cava inferiore fino ad una vena sovraepatica [1].

L'HVPG è definita come la differenza tra le pressioni cosiddette "bloccata" e "libera" misurate all'interno della vena sovraepatica [1].

La pressione "bloccata" (WHVP – wedged hepatic venous pressure) si ottiene gonfiando il palloncino e bloccando quindi il flusso all'interno della vena. L'occlusione è adeguata quando, dopo iniezione di 5 ml di mezzo di contrasto iodato, non si osserva reflusso del contrasto o wash-out attraverso rami comunicanti con altre vene [1].

Tale occlusione determina la formazione di una colonna statica di sangue la cui pressione si mette in equilibrio con quella del territorio vascolare comunicante immediatamente precedente, rappresentato dai sinusoidi. La pressione bloccata, quindi, non riflette la pressione portale bensì quella sinusoidale, che nel fegato normale è lievemente minore (circa 1 mmHg) a causa della decompressione esercitata dalle interconnessioni tra i sinusoidi. Nel fegato cirrotico, però, a causa della distorsione dell'architettura parenchimale, tale effetto decompressivo viene meno e la pressione sinusoidale coincide con quella portale [1].

La pressione "libera" (FHVP – free hepatic venous pressure) si ottiene mantenendo la punta del catetere, con il palloncino sgonfio, all'interno della vena sovraepatica ad una distanza di 2-4 cm dallo sbocco nella vena cava inferiore [3].

La misurazione dell'HVPG mediante cateterismo delle vene sovraepatiche è una procedura sicura. Le principali complicanze sono legate alla puntura venosa e consistono nella formazione di un ematoma o, più raramente, di una fistola arterovenosa; l'utilizzo della guida ecografica riduce significativamente tali rischi. Il passaggio del catetere attraverso l'atrio destro può scatenare aritmie sopraventricolari, principalmente extrasistolia, che si autolimitano in più del 90% dei casi. Un'altra complicanza è rappresentata dalla reazione allergica al mezzo di contrasto iodato [1].

Non esistono controindicazioni assolute alla procedura; in particolare, in caso di allergia nota al mezzo di contrasto iodato esso può essere sostituito dalla CO₂ e solo disturbi della coagulazione severi (piastrine < 20000/mm³ e PT < 30%) richiedono l'infusione di concentrati piastrinici o plasma fresco [1].

1.3. Endoscopia

L'endoscopia è la tecnica gold-standard per la valutazione delle complicanze dell'ipertensione portale a livello del tratto digestivo superiore e per la gestione degli episodi emorragici [3].

I reperti endoscopici correlati all'ipertensione portale sono: le varici esofagee, le varici gastriche e la gastropatia ipertensiva [3].

Il rischio di sanguinamento dalle varici esofagee dipende strettamente dalle dimensioni e dalla presenza dei cosiddetti segni rossi. Le varici esofagee sono definite piccole quando collassano ma non scompaiono con l'insufflazione, medie quando non collassano con l'insufflazione ma occupano meno di un terzo del lume esofageo e grandi quando occupano più di un terzo del lume [3].

Le varici gastriche hanno una prevalenza inferiore rispetto a quelle esofagee e sono responsabili solamente del 5-10% degli episodi di emorragia digestiva superiore nei pazienti cirrotici. La loro classificazione si basa sulla relazione con le varici esofagee e sulla localizzazione. Le varici gastriche possono essere isolate, cioè presenti in assenza di varici esofagee, o possono rappresentare un'estensione delle varici esofagee stesse. Nel primo caso si sottoclassificano in IGV1 se localizzate nel fondo ed IGV2 se localizzate nel corpo, nell'antro o nel piloro, mentre nel secondo caso si sottoclassificano in GOV1 se si estendono lungo la piccola curvatura e GOV2 se si estendono sul fondo [17].

La gastropatia ipertensiva è un reperto molto comune nei pazienti cirrotici ed è classificata in lieve e severa a seconda a seconda dell'aspetto macroscopico rispettivamente a mosaico o con presenza di punti rossi [3].

1.4. Valutazione non invasiva dell'ipertensione portale

La misurazione dell'HVPG e l'endoscopia rappresentano la spina dorsale della valutazione dell'ipertensione portale nei pazienti con epatopatia cronica [2], ma sono gravate da alcuni limiti.

Innanzitutto si tratta di metodiche invasive, anche se in minima parte, e che possono presentare complicazioni, anche se raramente; ciò le rende scarsamente accettate dai pazienti, soprattutto perché le attuali linee guida ne raccomandano la ripetizione periodica durante il follow-up della patologia.

La loro esecuzione inoltre richiede la presenza di personale specializzato e di strumentazioni dedicate, comportando una disponibilità limitata sul territorio ai centri di secondo/terzo livello e alti costi per il sistema sanitario.

L'individuazione di metodi semplici e non invasivi in grado di identificare accuratamente e rapidamente i pazienti senza e con ipertensione portale clinicamente significativa ed a maggior rischio di sviluppare varici, costituirebbe un passo importante verso una medicina personalizzata e una differenziazione degli algoritmi a seconda della categoria di rischio [2].

Tra i vari test non invasivi che stati proposti negli ultimi anni quello che ha suscitato il maggior interesse è la misurazione della stiffness epatica e splenica mediante elastografia.

1.5. Elastografia

Le tecniche elastografiche si basano tutte su un principio comune: ogni tessuto possiede delle proprietà meccaniche/elastiche intrinseche che possono essere misurate creando una distorsione nel tessuto d'interesse e valutando la risposta di quest'ultimo a tale stimolo. Ci sono molti modi di creare la distorsione e di rilevare ed analizzare la risposta del tessuto, ma la cosiddetta "elastografia ad ultrasuoni" comprende un gruppo di tecniche che utilizzano appunto gli ultrasuoni per misurare la velocità dei microspostamenti indotti nel tessuto [2].

1.5.1. Elastografia transitoria (TE)

L'elastografia transitoria mediante Fibroscan (Echosens, Francia) è stata la prima metodica elastografica basata sugli ultrasuoni ad essere sviluppata e commercializzata per la valutazione delle epatopatie croniche. Essa utilizza un trasduttore ecografico a 50 MHz montato sull'asse di un pistone, il quale genera un impulso di frequenza pari a 50 Hz ed ampiezza pari a 2 mm che si propaga attraverso il tessuto sottocutaneo ed il fegato. La velocità di propagazione viene misurata dal trasduttore ecografico e correlata attraverso il modulo di Young alla rigidità del tessuto, che viene espressa in kPa [18]. Le misurazioni vengono eseguite nel lobo epatico destro per via intercostale con il paziente in posizione supina e con il braccio destro in abduzione massima [18].

Affinché l'esame sia valido devono essere ottenute almeno 10 misurazioni, con un tasso di successo pari almeno al 60% ed un range interquartile (IQR) inferiore al 30% [19].

L'elastografia transitoria è stata inizialmente utilizzata e validata per la valutazione non invasiva della fibrosi nelle epatopatie croniche di diversa eziologia, mentre Carrion et al. sono stati tra i primi a mostrare la presenza di una stretta correlazione tra la stiffness epatica misurata mediante Fibroscan e l'HVPG nei pazienti con epatite cronica HCV-relata ($r = 0.84$; $p < 0.001$) ed un'ottima accuratezza diagnostica nel predire la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.94) [20, 21].

Questi risultati sono stati confermati dallo studio condotto da Vizzuti et al. dove, in pazienti con cirrosi HCV-relata, l'accuratezza diagnostica della stiffness epatica misurata mediante Fibroscan era ottima nel predire sia l'ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.99; cut-off = 13.6 kPa; Se = 97%; Sp = 92%) che l'ipertensione portale severa, definita come HVPG ≥ 12 mmHg (AUROC = 0.92; cut-off = 17.6 kPa; Se = 94%; Sp = 81%). In tale studio, la correlazione tra la stiffness epatica e l'HVPG era ottima per valori di HVPG inferiori a 10-12 mmHg, mentre al di sopra di tali valori la correlazione era al limite della significatività statistica. Secondo gli autori questa osservazione suggerisce che al di sopra di 10-12 mmHg, l'ulteriore aumento della pressione portale è almeno parzialmente indipendente dalla deposizione di tessuto fibroso nel parenchima epatico e dipende in misura maggiore da fattori extraepatici quali la circolazione iperdinamica, la vasodilatazione splancnica e la resistenza dei circoli collaterali porto-sistemici [22].

Ulteriori studi, condotti in gruppi di pazienti con epatopatia cronica di altra eziologia, hanno confermato la presenza di una forte correlazione tra la stiffness epatica misurata mediante Fibroscan e l'HVPG ed una buona accuratezza diagnostica nel predire la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa, anche se con cut-off diversi a seconda dell'eziologia; in particolare 34.9 kPa (AUROC = 0.94, Se = 90%, Sp = 88%) in pazienti con epatopatia alcol-relata [23] e 21 kPa (AUROC = 0.95, Se = 90%, Sp = 93%) in pazienti con epatopatia ad eziologia mista [24].

Una recente meta-analisi di 11 studi ha confermato l'eccellente performance della stiffness epatica misurata mediante Fibroscan nel predire la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.90, Se = 87.5%, Sp = 85.3%), anche se il sottogruppo con cut-off più bassi, tra 13.6 e 18 kPa, ha mostrato una performance migliore (AUROC = 0.92, Se = 91.2%, Sp = 81.3%) rispetto al sottogruppo con cut-off più alti, tra 21 e 25 kPa (AUROC = 0.78, Se = 71.2%, Sp = 90.9%) [25].

Inoltre, l'utilizzo in combinazione con altri parametri che dipendono dall'ipertensione portale, quali le dimensioni della milza e la conta piastrinica, aumenta ulteriormente l'accuratezza diagnostica della misurazione della stiffness epatica mediante Fibroscan per l'ipertensione portale clinicamente significativa [26].

Allo stato attuale, secondo quanto riportato dal Consensus Workshop Baveno VI, l'unica condizione in cui l'elastografia epatica mediante Fibroscan è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione portale clinicamente significativa è rappresentata dall'epatopatia cronica avanzata compensata ad eziologia virale, con cut-off posto a 20-25 kPa [27].

Per quanto riguarda la diagnosi non invasiva delle varici esofagee, sebbene i valori di stiffness epatica tendano ad essere più elevati nei pazienti con varici ed ancora di più nei pazienti con varici grandi, l'elastografia mediante Fibroscan mostra una performance diagnostica inferiore rispetto a quella per l'ipertensione portale clinicamente significativa in una meta-analisi di 18 studi [28].

La combinazione della stiffness epatica misurata mediante Fibroscan con altri due parametri indipendenti ma correlati all'ipertensione portale, segnatamente la conta piastrinica ed il diametro bipolare della milza, in uno score chiamato LSPS (stiffness epatica x diametro bipolare splenico / conta piastrinica) aumenta significativamente la performance diagnostica dell'elastografia transitoria per le varici esofagee [2].

In particolare nello studio di Kim et al. lo score LSPS ha mostrato un'eccellente capacità di diagnosticare la presenza di varici esofagee ad alto rischio (AUROC = 0.95) con valori predittivi negativo e positivo superiori al 90% rispettivamente per score minori di 3.5 e maggiori di 5.5 in pazienti con cirrosi HBV-relata [29].

Tali risultati sono stati confermati, anche se con cut-off diversi, in un gruppo di pazienti con cirrosi ad eziologia mista [26].

Uno studio condotto da Ding et al. ha inoltre dimostrato che è sufficiente la combinazione di stiffness epatica e conta piastrinica per escludere la presenza di varici esofagee ad alto rischio con valore predittivo negativo del 100% per valori rispettivamente ≤ 25 kPa e $\geq 100000/\text{mm}^3$ [30].

Allo stato attuale, secondo quanto riportato dal Consensus Workshop Baveno VI, possono evitare di eseguire l'endoscopia di screening i pazienti con stiffness epatica misurata mediante Fibroscan < 20 kPa e conta piastrinica $> 150000/\text{mm}^3$, in cui è sufficiente un monitoraggio annuale di tali parametri finché almeno uno dei due non oltrepassa il cut-off stabilito [27].

L'applicazione di tali criteri permette di ridurre notevolmente il numero delle endoscopie di screening (fino al 30%) con una bassa percentuale (2-4%) di pazienti erroneamente classificati [31, 32].

Stefanescu et al. e Colecchia et al. sono stati i primi a dimostrare la presenza di una più stretta correlazione della stiffness splenica misurata mediante Fibroscan rispetto a quella epatica sia con i valori di HVPG che con la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa e varici esofagee [33, 34].

Una recente meta-analisi di 16 studi, in cui le misurazioni erano state effettuate non solo mediante Fibroscan (10 studi) ma anche utilizzando altre metodiche (elastografia shear-wave puntiforme – 3 studi – e bidimensionale – 3 studi) ha inoltre confermato una migliore accuratezza diagnostica della misurazione della stiffness splenica rispetto a quella epatica per la presenza di varici esofagee [35].

La maggior parte dei risultati pubblicati, tuttavia, è stata ottenuta in popolazioni eterogenee, costituite cioè da pazienti con cirrosi sia compensata che scompensata, pertanto la superiorità dell'elastografia splenica rispetto a quella epatica nella fase compensata della malattia non è ancora stata dimostrata [2].

1.5.2. Elastografia shear wave puntiforme (pSWE)

L'elastografia shear wave puntiforme con tecnologia ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) utilizza impulsi acustici di breve durata emessi a circa 2.6 MHz per indurre nel tessuto epatico una compressione, la quale genera shear wave che si propagano perpendicolarmente alla direzione dell'impulso e che vengono registrate mediante l'utilizzo degli ultrasuoni in una piccola regione d'interesse (ROI – region of interest) di 5 x 10 mm che l'operatore può localizzare liberamente nell'ambito del campo esplorato dalla sonda convex fino ad una profondità di 8 cm [18].

Tale tecnologia è attualmente commercializzata come Virtual Touch Quantification (Siemens, Germania) e come Elast-PQ (Philips, Stati Uniti).

Nello studio condotto da Salzl et al. la stiffness epatica misurata mediante ARFI ha mostrato una buona correlazione con i valori di HVPG ($r = 0.646$, $p < 0.001$) ed una buona capacità di predire la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.855) con sensibilità del 71.4% e specificità dell'87.5% fissando il cut-off a 2.58 m/s [36].

Tali risultati hanno trovato conferma nello studio condotto da Attia et al. in cui è emersa inoltre una buona accuratezza diagnostica della misurazione della stiffness epatica mediante ARFI nel predire la presenza delle varici esofagee [37].

Un altro dato interessante che è emerso da questo studio ed ha trovato conferma in un ulteriore studio condotto da Takuma et al. è rappresentato dalla migliore performance della misurazione mediante ARFI della stiffness splenica rispetto a quella epatica nel predire sia l'ipertensione portale clinicamente significativa che la presenza di varici esofagee [37, 38].

In tutti gli studi citati i valori di stiffness epatica e splenica sono stati misurati mediante Virtual Touch Quantification, mentre non sono ancora presenti in letteratura dati sul ruolo dell'Elast-PQ nella valutazione dell'ipertensione portale.

1.5.3. Elastografia shear wave bidimensionale (2D-SWE)

Nell'elastografia shear wave bidimensionale mediante Aixplorer (SuperSonic Imagine, Francia) una serie di impulsi ultrasonori focalizzati genera all'interno del tessuto di interesse shear wave piane che si propagano trasversalmente e vengono registrate mediante un sistema a ultrasuoni. La loro velocità di propagazione è usata per misurare la stiffness del tessuto in esame secondo la formula $E = \rho c^2$, dove E è l'elasticità del tessuto, ρ è la densità del tessuto e c è la velocità delle shear wave [18].

Questa tecnologia permette di esaminare, ad ogni misurazione, un'area bidimensionale di alcuni centimetri quadrati, che l'operatore può posizionare liberamente sulla base dell'immagine ecografica in B-mode. All'interno di quest'area sono fornite in tempo reale (1 frame al secondo) le informazioni sulla stiffness del tessuto attraverso una mappa cromatica in cui il blu e il rosso rappresentano rispettivamente gli estremi inferiore e superiore. L'immagine ecografica in B-mode e la mappa cromatica ad essa sovrapposta permettono all'operatore di scegliere dove posizionare una ROI circolare di diametro variabile all'interno della quale viene misurata la stiffness [18].

Nello studio condotto da Kim et al. la stiffness epatica misurata mediante 2D-SWE ha mostrato una buona accuratezza diagnostica sia per l'ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.819; cut-off = 15.2 kPa; Se = 85.7%; Sp = 80%) che per l'ipertensione portale severa (AUROC = 0.867; cut-off = 21.6 kPa; Se = 83.3%; Sp = 80.8%) [39].

Studi che hanno comparato l'elastografia shear wave bidimensionale con l'elastografia transitoria hanno mostrato una performance simile per quanto riguarda la diagnosi di ipertensione portale clinicamente significativa ed una maggiore applicabilità della prima rispetto alla seconda, sebbene il tasso di successo della 2D-SWE si riducesse significativamente dopo l'applicazione di alcuni criteri di attendibilità, in particolare coefficiente di variabilità $< 20\%$ o $< 10\%$ nello studio di Elkrief et al. [40] e rapporto deviazione standard / mediana ≤ 0.1 e/o profondità < 5.6 cm nello studio di Procopet et al. [41]. In entrambi gli studi l'applicazione di tali criteri alle misurazioni della stiffness epatica mediante 2D-SWE determinata un miglioramento sia della correlazione con l'HVPG che della capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa.

Nello studio di Procopet et al. è emersa inoltre una buona capacità della stiffness splenica di diagnosticare l'ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.725; $p < 0.05$) e la misurazione della stiffness splenica entra in un algoritmo proposto da Jansen et al. per escludere in maniera non invasiva e con elevatissima sensibilità (98.6%) la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa mediante 2D-SWE. In tale algoritmo a due step, inizialmente la stiffness epatica viene usata per confermare la presenza di ipertensione portale significativa nei pazienti con valori ≥ 16 kPa e successivamente la stiffness splenica viene usata con cut-off posto a 26.6 kPa per escludere o confermare la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa nel restante gruppo di pazienti [42].

1.5.4. Limiti

Un limite comune a tutte le tecniche elastografiche descritte è rappresentato dal fatto che, nonostante la fibrosi sia il maggiore determinante della stiffness epatica nei pazienti con epatopatia cronica avanzata, altri fattori possono contribuire ad incrementare i valori di stiffness, in particolar modo l'infiammazione, la colestasi e la congestione venosa.

Le principali cause che determinano il fallimento della misurazione della stiffness epatica mediante Fibroscan sono l'obesità e l'ascite.

L'elastografia shear wave sia puntiforme che bidimensionale permette di superare tali limiti ma richiede una maggiore esperienza dell'operatore per scegliere dove effettuare le misurazioni e riconoscere gli artefatti responsabili di misurazioni non attendibili.

Per quanto riguarda l'elastografia splenica il principale limite comune a tutte le tecnologie descritte è rappresentato dall'applicabilità, che dipende strettamente dalla presenza di splenomegalia. Un ulteriore limite specifico del Fibroscan, invece, è relativo al range di valori misurabili dall'apparecchio, che ha 75 kPa come limite massimo, non permettendo un'ulteriore stratificazione dei pazienti per valori di stiffness superiori.

1.6. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica

Una conseguenza diretta dei fenomeni di fibrogenesi e rigenerazione nodulare che caratterizzano la cirrosi è la disorganizzazione della microcircolazione epatica che peggiora sempre di più man mano che la malattia progredisce e determina l'insorgenza dell'ipertensione portale. Per questo motivo la valutazione della microcircolazione epatica può fornire informazioni importanti sul grado di progressione del danno strutturale nella cirrosi [43].

La microcircolazione può essere studiata attraverso l'utilizzo di un mezzo di contrasto a distribuzione esclusivamente intravascolare, come quello usato in ecografia, costituito da una sospensione di microbolle di esafluoruro di zolfo. L'ecografia con mezzo di contrasto, quindi, presenta le caratteristiche ideali per la valutazione non invasiva della microcircolazione, in quanto semplice, sicura, economica e con un'elevata sensibilità per lo studio in tempo reale dei piccoli vasi [43].

In un recente studio pilota, Amat-Roldan et al. hanno applicato il concetto di "connettoma", già utilizzato per lo studio di sistemi biologici complessi quale la rete di connessioni neuronali, alla microcircolazione epatica ed hanno dimostrato la presenza di una rete vascolare ad elevata connettività nel fegato sano ed una connettività significativamente più bassa nel fegato cirrotico [43].

È stata inoltre osservata una riduzione significativa della connettività vascolare epatica nei pazienti con HVPG ≥ 10 mmHg rispetto a quelli con HVPG < 10 mmHg e la presenza di una stretta correlazione ($r = 0.86$) tra le proprietà del connettoma vascolare ed i valori di HVPG [43].

Da tale studio, i cui risultati dovranno essere confermati su popolazioni più numerose, emerge il ruolo dell'analisi del connettoma vascolare a partire da video che mostrino la perfusione del fegato durante ecografia con mezzo di contrasto come potenziale test non invasivo per la stima dei valori di HVPG nei pazienti cirrotici [43].

2. OBIETTIVI

Obiettivo di questo studio era indagare il ruolo svolto nella valutazione dell'ipertensione portale nei pazienti con epatopatia cronica dalle nuove tecnologie basate sugli ultrasuoni, in particolare:

- l'analisi computerizzata della connettività vascolare epatica e
- l'elastografia epatica e splenica.

Primo obiettivo dello studio era validare, in una casistica più numerosa, i risultati dello studio pilota di Amat-Roldan et al. e cioè valutare la capacità dell'analisi della connettività vascolare epatica, eseguita da un software dedicato, di predire il valore di HVPG misurato mediante l'attuale tecnica gold standard, il cateterismo delle vene sovraepatiche, e/o di fornire informazioni prognostiche sovrapponibili.

Secondo obiettivo dello studio era valutare la capacità dell'elastografia epatica e splenica, eseguita utilizzando tre tecnologie diverse, di predire la presenza o meno dell'ipertensione portale clinicamente significativa e/o delle varici esofagee nei pazienti con epatopatia cronica compensata.

3. PAZIENTI E METODI

3.1. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica

Per quanto riguarda il primo obiettivo dello studio sono stati arruolati nello studio CLEVER, da Dicembre 2013 ad Ottobre 2016, 173 pazienti con epatopatia cronica compensata o scompensata di qualsiasi eziologia seguiti presso gli ambulatori di epatologia del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi.

Per ciascun paziente, previa acquisizione del consenso informato, è stata eseguita un'ecografia dinamica con mezzo di contrasto (SonoVue, Bracco), somministrato in infusione continua attraverso una pompa oscillante (VueJect, Bracco) durante la quale, al raggiungimento dello steady state, sono stati registrati i video relativi alla perfusione del fegato, da sottoporre successivamente all'analisi da parte del software.

Inoltre, sono stati raccolti i dati disponibili relativi a:

- storia clinica (in particolare: presenza o assenza di episodi di scompenso, in atto o pregressi);

- esami di laboratorio (in particolare: conta piastrinica, enzimi di citonecrosi e di colestasi, indici di funzionalità epatica);
- ecografia addominale standard e Doppler;
- HVPG misurato mediante cateterismo delle vene sovraepatiche;
- esofagogastroduodenoscopia (in particolare: presenza o assenza di varici esofagee ed eventuale grado);
- elastografia (stiffness epatica e splenica misurata mediante Fibroscan e/o Elast-PQ e/o 2D-SWE Aixplorer).

3.2. Elastografia epatica e splenica

Per quanto riguarda il secondo obiettivo dello studio sono stati selezionati, tra i pazienti arruolati nello studio CLEVER, 64 pazienti con epatopatia cronica compensata che fossero stati sottoposti a misurazione dell'HVPG mediante cateterismo delle vene sovraepatiche e/o ad esofagogastroduodenoscopia ed a misurazione della stiffness epatica, ed eventualmente splenica, mediante almeno una delle seguenti metodiche:

- elastografia transitoria (Fibroscan, Echosens);
- elastografia shear-wave puntiforme (Elast-PQ, Philips);
- elastografia shear-wave bidimensionale (2D-SWE, Supersonic Imagine Aixplorer).

Per ciascuna metodica, è stata analizzata la presenza o meno di una correlazione tra i valori di stiffness epatica e splenica ed i valori di HVPG e la capacità di predire la presenza o meno dell'ipertensione portale clinicamente significativa ($HVPG \geq 10$ mmHg) e delle varici esofagee.

Ove possibile è stato inoltre calcolato lo score LSPS (stiffness epatica x diametro bipolare splenico / conta piastrinica) ed è stata analizzata la correlazione con i valori di HVPG e l'accuratezza diagnostica per l'ipertensione portale clinicamente significativa e le varici esofagee per questi tre parametri indipendenti tra loro ma correlati all'ipertensione portale, sia singolarmente che combinati nello score.

4. ANALISI STATISTICA

L'analisi dei dati è stata eseguita mediante il software statistico SPSS (versione 13.0).

La comparazione tra le medie è stata eseguita mediante test di Student per campioni indipendenti, l'analisi di correlazione mediante test di Pearson e la valutazione dell'accuratezza diagnostica mediante analisi della curva ROC.

Sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con $p < 0.05$.

5. RISULTATI

5.1. Analisi computerizzata della connettività vascolare epatica

Non è stato possibile raggiungere il primo obiettivo dello studio a causa della mancata disponibilità, al momento dell'elaborazione dei dati, del software dedicato all'analisi della connettività vascolare epatica sui video di perfusione del fegato ottenuti durante ecografia con mezzo di contrasto.

La mancata disponibilità del software è dovuta all'insorgenza di problemi tecnici che hanno richiesto al personale ingegneristico partner dello studio CLEVER un periodo di tempo superiore a quello previsto, in particolare per l'elaborazione di un algoritmo in grado di individuare e compensare gli artefatti da movimento, garantendo la corretta processazione dei video da parte del software e l'affidabilità di risultati ottenuti.

5.2. Elastografia epatica e splenica

5.2.1. POPOLAZIONE GENERALE

Le principali caratteristiche della popolazione in studio sono riassunte nella Tabella 1.

Tutti i pazienti avevano una storia di epatopatia cronica compensata, le cui eziologie maggiormente rappresentate erano quella HCV-relata (53%) e quella mista (26.5%).

Tutti i pazienti erano stati sottoposti a misurazione dell'HVPG mediante cateterismo delle vene sovraepatiche e classificati come affetti o meno da ipertensione portale clinicamente significativa per valori di HVPG rispettivamente ≥ 10 mmHg e < 10 mmHg.

Solo 47 pazienti su 64 avevano eseguito anche un'esofagogastroduodenoscopia per la ricerca dei segni di ipertensione portale ed in particolare delle varici esofagee entro sei mesi dalla valutazione elastografica (quindi con dato endoscopico idoneo allo studio).

Tutti i pazienti, inoltre, erano stati sottoposti a misurazione della stiffness epatica, ed eventualmente di quella splenica, mediante almeno una delle metodiche elastografiche oggetto di studio.

In particolare, i dati relativi all'elastografia epatica erano disponibili per 55 pazienti mediante Fibroscan, 33 pazienti mediante Elast-PQ e 43 pazienti mediante 2D-SWE Aixplorer; i dati relativi all'elastografia splenica, invece, erano disponibili per un numero inferiore di pazienti (27 mediante Fibroscan, 30 mediante Elast-PQ e 37 mediante 2D-SWE Aixplorer).

Tabella 1

Età (n=64), <i>anni</i>	63 ± 12 (22-82)
Sesso (n=64)	
- M	44 (69%)
- F	20 (31%)
HVPG (n=64), <i>mmHg</i>	10.8 ± 4.1 (3-21)
- < 10 mmHg	27 (42%)
- ≥ 10 mmHg	37 (58%)
Varici esofagee (n=47)	
- No	29 (62%)
- Sì	18 (38%)
Fibroscan	
- Stiffness epatica (n=55), <i>kPa</i>	19.4 ± 11.0 (4.4-66.4)
- Stiffness splenica (n=27), <i>kPa</i>	48.7 ± 20.6 (12.2-75.0)
Elast-PQ	
- Stiffness epatica (n=33), <i>kPa</i>	12.89 ± 7.69 (4.47-40.10)
- Stiffness splenica (n=30), <i>kPa</i>	30.06 ± 13.42 (6.08-63.65)
2D-SWE Aixplorer	
- Stiffness epatica (n=43), <i>kPa</i>	20.12 ± 7.79 (8.10-44.00)
- Stiffness splenica (n=37), <i>kPa</i>	31.53 ± 9.02 (13.90-53.40)
Eziologia (n=64)	
- HCV	34 (53%)
- Alcol	3 (5%)
- NASH	3 (5%)
- HBV	2 (3%)
- PBC	2 (3%)
- Criptogenetica	2 (3%)
- Autoimmune	1 (1.5%)
- Mista	17 (26.5%)
Piastrine (n=58), <i>x10³/mm³</i>	132 ± 65 (41-402)
AST (n=54), <i>U/L</i>	76 ± 55 (20-266)
ALT (n=56), <i>U/L</i>	77 ± 58 (16-289)
FA (n=49), <i>U/L</i>	147 ± 95 (60-519)
GGT (n=56), <i>U/L</i>	111 ± 95 (12-504)
Bilirubina totale (n=57), <i>mg/dL</i>	0.9 ± 0.4 (0.3-2.3)
Albumina (n=57), <i>g/dL</i>	3.9 ± 0.5 (2.8-4.9)
INR (n=56)	1.1 ± 0.1 (1-1.3)
Diametro bipolare splenico (n=61), <i>cm</i>	13.4 ± 2.5 (9-21)

5.2.2. FIBROSCAN

Stiffness epatica e HVPG – La misurazione della stiffness epatica mediante Fibroscan era stata ottenuta in 55 dei 64 pazienti inclusi nello studio, di cui 26 senza e 29 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questi due gruppi di pazienti è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei valori di stiffness epatica (rispettivamente 14.7 vs 23.7 kPa, $p < 0.01$).

Inoltre, è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness epatica ed i valori di HVPG ($r = 0.607$, $p < 0.001$).

L'analisi della curva ROC ha rivelato, per l'elastografia epatica eseguita mediante Fibroscan, una buona capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.767, $p = 0.001$); fissando il cut-off a 14.4 kPa la sensibilità era del 79%, la specificità del 62%, il valore predittivo positivo del 70%, il valore predittivo negativo del 72% e venivano classificati correttamente 39 su 55 pazienti (71%).

Stiffness epatica e varici – Per quanto riguarda i dati endoscopici, essi erano disponibili solo per 39 pazienti, di cui 26 senza e 13 con varici esofagee.

In questi due gruppi di pazienti è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei valori di stiffness epatica (rispettivamente 16.8 vs 29.0 kPa, $p = 0.001$).

Inoltre, l'analisi della curva ROC ha rivelato una discreta capacità dell'elastografia epatica eseguita mediante Fibroscan di predire la presenza o meno di varici esofagee (AUROC = 0.734, $p < 0.05$); fissando il cut-off a 19.0 kPa la sensibilità era del 69%, la specificità del 65%, il valore predittivo positivo del 50%, il valore predittivo negativo dell'81% e venivano classificati correttamente 26 su 39 pazienti (67%).

Score LSPS – Per 47 pazienti erano disponibili i dati relativi a stiffness epatica, diametro bipolare splenico e conta piastrinica ed è stato possibile calcolare lo score LSPS.

In questo sottogruppo di pazienti tutti e quattro i parametri hanno mostrato una correlazione con i valori di HVPG (stiffness epatica: $r = 0.616$ con $p < 0.001$; diametro bipolare splenico: $r = 0.375$ con $p < 0.01$; conta piastrinica: $r = -0.436$ con $p < 0.01$; score LSPS: $r = 0.617$ con $p < 0.001$).

L'analisi delle curve ROC ha rivelato una maggiore accuratezza diagnostica della stiffness epatica, rispetto al diametro bipolare splenico e alla conta piastrinica, per l'ipertensione portale clinicamente significativa (rispettivamente AUROC = 0.789 con $p = 0.001$ vs AUROC = 0.710 con $p < 0.05$ e AUROC = 0.705 con $p < 0.05$); l'accuratezza diagnostica dello score LSPS è risultata sovrapponibile a quella della stiffness epatica (AUROC = 0.794, $p = 0.001$).

Le stesse considerazioni valgono per quanto riguarda la diagnosi delle varici esofagee (stiffness epatica: AUROC = 0.787 con $p < 0.01$; diametro bipolare splenico: AUROC = 0.646 con $p = 0.173$; conta piastrinica: AUROC = 0.727 con $p < 0.05$; score LSPS: AUROC = 0.808 con $p < 0.01$).

Stiffness splenica e HVPG – I dati relativi all'elastografia splenica eseguita mediante Fibroscan erano disponibili solo per 27 pazienti, di cui 14 senza e 13 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness splenica ed i valori di HVPG ($r = 0.390$, $p < 0.05$).

Inoltre, l'analisi della curva ROC ha rivelato, per l'elastografia splenica eseguita mediante Fibroscan, una discreta capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.725, $p < 0.05$); fissando il cut-off a 39.0 kPa la sensibilità era dell'85%, la specificità del 57%, il valore predittivo positivo del 65%, il valore predittivo negativo dell'80% e venivano classificati correttamente 19 su 27 pazienti (70%).

Stiffness splenica e varici – I dati endoscopici erano disponibili solo per 21 pazienti, di cui 13 senza e 8 con varici esofagee.

Dall'analisi della curva ROC non è emerso un ruolo significativo dell'elastografia splenica eseguita mediante Fibroscan nella diagnosi delle varici esofagee (AUROC = 0.649, $p = 0.262$).

5.2.3. ELAST-PQ

Stiffness epatica e HVPG – La misurazione della stiffness epatica mediante Elast-PQ era stata ottenuta in 33 dei 64 pazienti inclusi nello studio, di cui 11 senza e 22 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questi due gruppi di pazienti è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei valori di stiffness epatica (rispettivamente 8.35 vs 15.16 kPa, $p < 0.05$).

Inoltre, è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness epatica ed i valori di HVPG ($r = 0.493$, $p < 0.01$).

L'analisi della curva ROC ha evidenziato, per l'elastografia epatica eseguita mediante Elast-PQ, una buona capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.793, $p < 0.01$); fissando il cut-off a 8.90 kPa la sensibilità era dell'82%, la specificità del 73%, il valore predittivo positivo dell'86%, il valore predittivo negativo del 67% e venivano classificati correttamente 26 su 33 pazienti (79%).

Stiffness epatica e varici – Per quanto riguarda i dati endoscopici, essi erano disponibili solo per 21 pazienti, di cui 13 senza e 8 con varici esofagee.

In questi due gruppi di pazienti è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra le medie dei valori di stiffness epatica (rispettivamente 10.15 vs 18.69 kPa, $p < 0.05$).

Inoltre, l'analisi della curva ROC ha rivelato una buona capacità dell'elastografia epatica eseguita mediante Elast-PQ di predire la presenza o meno di varici esofagee (AUROC = 0.817, $p < 0.05$); fissando il cut-off a 11.87 kPa la sensibilità era dell'88%, la specificità del 77%, il valore predittivo positivo del 70%, il valore predittivo negativo del 91% e venivano classificati correttamente 17 su 21 pazienti (81%).

Score LSPS – Per 31 pazienti erano disponibili i dati relativi a stiffness epatica, diametro bipolare splenico e conta piastrinica ed è stato possibile calcolare lo score LSPS.

In questo sottogruppo di pazienti i valori di stiffness epatica, conta piastrinica e score LSPS hanno mostrato una correlazione con i valori di HVPG (rispettivamente $r = 0.515$ con $p < 0.01$, $r = -0.419$ con $p < 0.05$ e $r = 0.445$ con $p < 0.05$), mentre per il diametro bipolare splenico tale correlazione non è risultata statisticamente significativa ($r = 0.288$, $p = 0.116$).

Dall'analisi delle curve ROC di stiffness epatica, diametro bipolare splenico e conta piastrinica, è emerso che solo la stiffness epatica ha una buona accuratezza diagnostica per l'ipertensione portale clinicamente significativa (rispettivamente AUROC = 0.871 con $p = 0.001$ vs AUROC = 0.621 con $p = 0.281$ e AUROC = 0.657 con $p = 0.163$);

l'accuratezza diagnostica dello score LSPS è risultata inferiore a quella della stiffness epatica (AUROC = 0.805, $p < 0.01$).

Le stesse considerazioni valgono per quanto riguarda la diagnosi delle varici esofagee (stiffness epatica: AUROC = 0.833 con $p < 0.05$; diametro bipolare splenico: AUROC = 0.714 con $p = 0.114$; conta piastrinica: AUROC = 0.635 con $p = 0.316$; score LSPS: AUROC = 0.792 con $p < 0.05$).

Stiffness splenica e HVPG – I dati relativi all'elastografia splenica eseguita mediante Elast-PQ erano disponibili solo per 30 pazienti, di cui 11 senza e 19 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness splenica ed i valori di HVPG ($r = 0.406$, $p < 0.05$).

Inoltre, l'analisi della curva ROC ha rivelato, per l'elastografia splenica eseguita mediante Elast-PQ, una discreta capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.732, $p < 0.05$); fissando il cut-off a 28.55 kPa la sensibilità era dell'68%, la specificità del 73%, il valore predittivo positivo dell'81%, il valore predittivo negativo del 57% e venivano classificati correttamente 21 su 30 pazienti (70%).

Stiffness splenica e varici – I dati endoscopici erano disponibili solo per 19 pazienti, di cui 13 senza e 6 con varici esofagee.

Dall'analisi della curva ROC non è emerso un ruolo significativo dell'elastografia splenica eseguita mediante Elast-PQ nella diagnosi delle varici esofagee (AUROC = 0.500, $p = 1.000$).

5.2.4. 2D-SWE AIXPLORER

Stiffness epatica e HVPG – La misurazione della stiffness epatica mediante 2D-SWE Aixplorer era stata ottenuta in 43 dei 64 pazienti inclusi nello studio, di cui 14 senza e 29 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questi due gruppi di pazienti, la differenza tra i valori medi di stiffness epatica non era risultata statisticamente significativa (rispettivamente 17.34 vs 21.46 kPa, $p = 0.105$), mentre è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness epatica ed i valori di HVPG ($r = 0.401$, $p < 0.01$).

L'analisi della curva ROC ha rivelato, per l'elastografia epatica eseguita mediante 2D-SWE Aixplorer, una discreta capacità di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.723, $p < 0.05$); fissando il cut-off a 15.85 kPa la sensibilità era dell'86%, la specificità del 57%, il valore predittivo positivo dell'81%, il valore predittivo negativo del 67% e venivano classificati correttamente 33 su 43 pazienti (77%).

Stiffness epatica e varici – Per quanto riguarda i dati endoscopici, essi erano disponibili solo per 32 pazienti, di cui 19 senza e 13 con varici esofagee.

In questi due gruppi di pazienti, la differenza tra i valori medi di stiffness epatica non era risultata statisticamente significativa (rispettivamente 20.53 vs 22.32 kPa, $p = 0.547$).

Inoltre, dall'analisi della curva ROC non è emerso un ruolo significativo dell'elastografia epatica eseguita mediante 2D-SWE Aixplorer nella diagnosi delle varici esofagee (AUROC = 0.670, $p = 0.107$).

Score LSPS – Per 39 pazienti erano disponibili i dati relativi a stiffness epatica, diametro bipolare splenico e conta piastrinica ed è stato possibile calcolare lo score LSPS.

In questo sottogruppo di pazienti i valori di stiffness epatica, diametro bipolare splenico e score LSPS hanno mostrato una correlazione con i valori di HVPG (rispettivamente $r = 0.554$ con $p < 0.001$, $r = 0.510$ con $p = 0.001$ ed $r = 0.473$ con $p < 0.01$), mentre per la conta piastrinica tale correlazione non era risultata statisticamente significativa ($r = -0.293$, $p = 0.07$).

Dall'analisi delle curve ROC di stiffness epatica, diametro bipolare splenico e conta piastrinica, è emerso che solo i primi due parametri avevano una buona accuratezza diagnostica per l'ipertensione portale clinicamente significativa (rispettivamente AUROC = 0.799 con $p = 0.01$ e AUROC = 0.817 con $p < 0.01$ vs AUROC = 0.625 con $p = 0.230$); anche lo score LSPS ha mostrato una buona accuratezza diagnostica, sebbene inferiore a quella della stiffness epatica e del diametro bipolare splenico (AUROC = 0.765, $p < 0.05$).

Per quanto riguarda la diagnosi delle varici esofagee, dall'analisi delle curve ROC è emerso che solo la stiffness epatica e lo score LSPS svolgono un ruolo significativo (rispettivamente AUROC = 0.707 con $p = 0.05$ e AUROC = 0.748 con $p < 0.05$).

Stiffness splenica e HVPG – I dati relativi all’elastografia splenica eseguita mediante 2D-SWE Aixplorer erano disponibili solo per 37 pazienti, di cui 13 senza e 24 con ipertensione portale clinicamente significativa.

In questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness splenica ed i valori di HVPG ($r = 0.509$, $p = 0.001$), ma dall’analisi della curva ROC non è emerso un ruolo significativo dell’elastografia splenica eseguita mediante 2D-SWE Aixplorer nella diagnosi dell’ipertensione portale clinicamente significativa (AUROC = 0.636, $p = 0.176$).

Stiffness splenica e varici – I dati endoscopici erano disponibili solo per 29 pazienti, di cui 18 senza e 11 con varici esofagee.

Dall’analisi della curva ROC non è emerso un ruolo significativo dell’elastografia splenica eseguita mediante 2D-SWE Aixplorer nella diagnosi delle varici esofagee (AUROC = 0.508, $p = 0.946$).

6. DISCUSSIONE

La cirrosi è caratterizzata dalla progressiva deposizione di tessuto fibroso all'interno del parenchima epatico, cui consegue da una lato la riduzione del numero degli epatociti fino all'insufficienza d'organo e dall'altro la distorsione dell'architettura vascolare epatica, in particolare a livello della microcircolazione, che rappresenta il primum movens per lo sviluppo dell'ipertensione portale, responsabile dell'insorgenza di tutte le complicanze della cirrosi, fatta eccezione per l'ittero.

Tali complicanze non si manifestano fino a quando la pressione portale, misurata come HVPG, non raggiunge i 10 mmHg, al di sopra dei quali si parla appunto di "ipertensione portale clinicamente significativa".

Nella storia naturale della cirrosi il passaggio dalla fase compensata a quella scompensata è sancito dall'insorgenza delle complicanze. È evidente pertanto che, mentre i pazienti con malattia scompensata presentano per definizione livelli di HVPG ≥ 10 mmHg, è impossibile stabilire a priori se i pazienti con malattia compensata hanno sviluppato o meno un'ipertensione portale clinicamente significativa. Tale informazione, essendo strettamente correlata alla prognosi, è di primaria importanza perché guida il clinico nella scelta del follow-up clinico-strumentale e delle terapie più appropriate.

Negli ultimi anni è nato un forte interesse per l'identificazione di test non invasivi, di semplice esecuzione ed economici in grado di sostituire od integrare nella pratica clinica quotidiana le attuali metodiche gold standard per la valutazione dell'ipertensione portale nei pazienti con epatopatia cronica.

In particolare, in letteratura sono presenti numerosi studi che indagano la possibilità di predire la presenza o meno dell'ipertensione portale clinicamente significativa e/o delle varici esofagee mediante l'elastografia epatica e/o splenica.

Sebbene allo stato attuale quasi tutte le ditte produttrici abbiano implementato gli apparecchi ecografici più recenti con software in grado di misurare i valori di stiffness, i risultati pubblicati finora in letteratura sono limitati all'elastografia transitoria mediante Fibroscan (Echosens, Francia) [21-26, 28-30, 33, 34], all'elastografia shear wave puntiforme mediante Virtual Touch Quantification (Siemens, Germania) [36-38] e all'elastografia shear wave bidimensionale mediante Aixplorer (Suersonic Imagine, Francia) [39-42].

Lo scopo dello studio era quello di valutare, nella nostra casistica, il ruolo svolto dall'elastografia epatica e splenica eseguita mediante Fibroscan e 2D-SWE Aixplorer

nella diagnosi dell'ipertensione portale clinicamente significativa e/o delle varici esofagee ed effettuare un'analoga valutazione per l'elastografia shear wave puntiforme eseguita mediante Elast-PQ (Philips, Stati Uniti) per la quale non sono ancora presenti dati in letteratura.

Nel nostro studio, è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness epatica ed i valori di HVPG per tutte e tre le metodiche elastografiche (Fibroscan: $r = 0.607$; Elast-PQ: $r = 0.493$; 2D-SWE Aixplorer: $r = 0.401$).

Sia per il Fibroscan che per l'Elast-PQ i valori medi di stiffness epatica nei due gruppi di pazienti, senza e con ipertensione portale clinicamente significativa, sono risultati diversi ad un livello statisticamente significativo e l'analisi delle curve ROC ha mostrato per entrambe le metodiche una buona accuratezza diagnostica per l'ipertensione portale clinicamente significativa (Fibroscan: AUROC = 0.767; Elast-PQ: AUROC = 0.793).

Per il Fibroscan, è stato identificato come migliore cut-off il valore di 14.4 kPa, che si associa ad un'elevata sensibilità (79%) e a discreti valori predittivi positivo e negativo (rispettivamente 70% e 72%) e permette di classificare correttamente il 71% dei pazienti. Tale cut-off è compreso nell'ampio range di valori riportati in letteratura, considerando che la nostra popolazione era composta da pazienti con epatopatia cronica di varia eziologia ma con una forte prevalenza di quella HCV-relata [21-24]. Nel nostro studio l'accuratezza diagnostica e di conseguenza i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo sono risultati inferiori rispetto a quanto riportato in letteratura, probabilmente per la scarsa numerosità del nostro campione, costituito da soli 55 pazienti.

Per l'Elast-PQ, è stato identificato come migliore cut-off il valore di 8.90 kPa, che si associa a sensibilità e valore predittivo positivo elevati (rispettivamente 82% e 86%), suggerendo un possibile impiego di questo test per l'identificazione dei pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa. Tale dato è particolarmente interessante perché, sebbene sia già stata riportata in letteratura la buona accuratezza diagnostica dell'elastografia shear wave puntiforme per l'ipertensione portale clinicamente significativa, in tutti gli studi pubblicati i risultati sono stati ottenuti con la versione della tecnologia ARFI commercializzata da Siemens, la Virtual Touch Quantification. Il nostro risultato è stato ottenuto su una piccola popolazione, costituita da soli 33 pazienti, pertanto necessita di essere confermato attraverso studi condotti su popolazioni più numerose; in particolare sarebbe utile identificare un cut-off che massimizzi il valore predittivo

negativo del test in modo da individuare i pazienti a basso rischio di complicanze in cui poter evitare, in sicurezza, il ricorso alle metodiche diagnostiche invasive.

Anche l'elastografia epatica mediante 2D-SWE Aixplorer è in grado di predire la presenza o meno di ipertensione portale clinicamente significativa, sebbene la sua accuratezza diagnostica sia risultata inferiore rispetto a quella delle altre due metodiche (AUROC = 0.723); anche in questo caso, scegliendo come cut-off il valore di 15.85 kPa, sensibilità e valore predittivo positivo sono elevati (rispettivamente 86% e 81%) e pertanto il test appare indicato soprattutto per l'identificazione dei pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa. Tale risultato è in linea con quanto riportato nello studio di Kim et al. [39].

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica dell'elastografia epatica per le varici esofagee, essa è stata dimostrata solo per il Fibroscan e per l'Elast-PQ (rispettivamente AUROC = 0.734 e AUROC = 0.817); con cut-off rispettivamente di 19.0 kPa e 11.87 kPa entrambe le metodiche mostrano un elevato valore predittivo negativo (rispettivamente 81% e 91%), suggerendone un possibile impiego nella pratica clinica per individuare i pazienti che non necessitano di essere sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia.

Se per il Fibroscan tale risultato è in linea con quanto riportato in letteratura ed esistono già raccomandazioni che prevedono il suo utilizzo, in combinazione con la conta piastrinica, per l'identificazione dei pazienti con basso rischio di sviluppare varici esofagee [27], per l'Elast-PQ il dato è particolarmente interessante ed originale anche se necessita di una conferma mediante studi su popolazioni più numerose.

Nell'interpretare la diversa accuratezza diagnostica mostrata da Fibroscan, Elast-PQ e 2D-SWE Aixplorer sia per l'ipertensione portale clinicamente significativa che per le varici esofagee bisogna tenere conto del fatto che non si possono confrontare tra loro direttamente i valori delle AUROC in quanto le popolazioni di studio erano diverse tra loro per le tre metodiche elastografiche. Per poterle valutare comparativamente e verificare se siano tutte ugualmente valide o se qualcuna possa esserlo maggiormente delle altre sarà necessaria un'indagine prospettica comparativa tra le diverse tecnologie nella stessa popolazione di pazienti.

I nostri dati hanno inoltre evidenziato valori soglia di rigidità epatica e splenica per la predizione dell'ipertensione portale clinicamente significativa e per la predizione delle varici esofagee diversi a seconda della metodica. Tale differenza tra valori soglia potrebbe essere determinata da fattori intrinseci alla tecnologia utilizzata (che fornirebbe risultati un po' diversi a seconda della metodica), ma non si può escludere che sia legata anche al

fatto di aver indagato differenti popolazioni di studio. Per chiarire questo quesito, con i limiti della ridotta popolazione, in un piccolo sottogruppo di 17 pazienti in cui la stiffness epatica era stata misurata con tutte e tre le metodiche elastografiche, sono stati calcolati i valori di stiffness medi, che sono risultati 20.1 kPa per il Fibroscan, 14 kPa per l'Elast-PQ e 22 kPa per la 2D-SWE con Aixplorer, confermando l'ipotesi che la diversa tecnologia utilizzata abbia un ruolo importante ed in particolare che i valori forniti da Elast-PQ tendano ad essere più bassi rispetto a quelli forniti dalle altre due metodiche. Pertanto si può concludere che per utilizzare correttamente l'elastografia nella pratica assistenziale, il clinico deve essere a conoscenza dei range di valori di stiffness specifici per la metodica in uso.

In un sottogruppo di pazienti per i quali erano disponibili i dati relativi sia alla stiffness epatica che al diametro bipolare splenico e alla conta piastrinica è stato calcolato lo score LSPS e, per ciascuna delle tre metodiche, è stata valutata l'accuratezza di tali parametri per la diagnosi sia dell'ipertensione portale clinicamente significativa che delle varici esofagee.

In entrambi i casi e per tutte e tre le metodiche elastografiche, l'accuratezza diagnostica della stiffness epatica è risultata superiore a quella del diametro bipolare splenico e della conta piastrinica, e simile a quella dello score LSPS. Tali risultati contrastano con i dati riportati in letteratura, anche se limitatamente al Fibroscan, secondo cui l'utilizzo in combinazione con altri parametri che dipendono dall'ipertensione portale, segnatamente il diametro bipolare splenico e la conta piastrinica, aumenta l'accuratezza diagnostica dell'elastografia epatica sia per l'ipertensione portale clinicamente significativa che per le varici esofagee [26, 29].

Per quanto riguarda l'elastografia splenica, è stata evidenziata la presenza di una correlazione tra i valori di stiffness ed i valori di HVPG per tutte e tre le metodiche (Fibroscan: $r = 0.390$; Elast-PQ: $r = 0.406$; 2D-SWE Aixplorer: $r = 0.509$), mentre solo per il Fibroscan e l'Elast-PQ, essa ha mostrato una discreta accuratezza diagnostica per l'ipertensione portale clinicamente significativa (rispettivamente AUROC = 0.725 e AUROC = 0.732).

Per nessuna delle tre metodiche, l'elastografia splenica ha mostrato un ruolo significativo nella diagnosi delle varici esofagee.

Tali risultati contrastano con quanto riportato in letteratura, in particolare riguardo all'elastografia splenica eseguita mediante Fibroscan, che in diversi studi mostrava un'accuratezza diagnostica addirittura superiore a quella epatica sia per l'ipertensione

portale clinicamente significativa che per le varici esofagee [33-35]. Una ragione di tale discrepanza potrebbe risiedere nella diversa composizione delle popolazioni studiate: eterogenea, cioè costituita da pazienti con epatopatia cronica sia compensata che scompensata, negli studi pubblicati e precedentemente citati, omogenea e costituita solo da pazienti con malattia compensata nel nostro studio.

7. CONCLUSIONI

Nel nostro studio si conferma il ruolo svolto dall'elastografia epatica nella diagnosi non invasiva dell'ipertensione portale clinicamente significativa e delle varici esofagee nei pazienti con epatopatia cronica compensata.

I risultati più originali sono quelli relativi all'Elast-PQ, l'elastografia shear wave puntiforme commercializzata da Philips, per la quale non sono ancora stati pubblicati risultati analoghi in letteratura. Dato il piccolo campione studiato, resta comunque opportuna una validazione mediante studi condotti su popolazioni più numerose.

Meno rilevante, invece, è risultato il ruolo dell'elastografia splenica a differenza di precedenti studi in cui le popolazioni erano più omogenee dal punto di vista eziologico (solo HCV).

Non è stato possibile valutare comparativamente l'accuratezza diagnostica delle diverse metodiche, a causa delle diverse popolazioni di studio.

È comunque emerso che esistono differenze, imputabili a fattori intrinseci alla tecnologia stessa, tra i valori di stiffness misurati con le diverse metodiche. Pertanto la conoscenza dei range di valori specifici per ciascuna di esse è indispensabile per il loro corretto utilizzo nella pratica clinica anche nel campo della diagnosi di ipertensione portale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2009; 6(10): 573-82
- [2] Berzigotti A. Non invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *Journal of Hepatology* 2017;
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.003>
- [3] Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 7(2): 141-55
- [4] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383(9930): 1749-61
- [5] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 44(1): 217-31
- [6] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133(2):481-8
- [7] Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H et al. Non invasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: the "Anticipate" study. *Hepatology* 2016; 64(6): 2173-84
- [8] La Mura V, Nicolini A, Tosetti G, Primignani M. Cirrhosis and portal hypertension: the importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 7(4): 688-95
- [9] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51(4): 1445-9
- [10] Albillos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Disease Markers* 2011; 31(3): 121-8
- [11] Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43(2 Suppl 1); S121-31

- [12] Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5(3): 419-24
- [13] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1999; 30(5): 890-5
- [14] Salerno F, Borroni G, Moser P et al. Survival and prognostic factor of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88(4): 514-9
- [15] Ripoll C, Bañares R, Rincón D et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival in patients with cirrhosis in the Meld era. *Hepatology*; 42(4): 793-801
- [16] Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117(3): 626-31
- [17] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16(6): 1343-9
- [18] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *European Journal of Radiology* 2014; 83(3): 450-5
- [19] Castéra L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurements: a 5-year prospective study of 13369 examinations. *Hepatology* 2010; 51(3): 828-35
- [20] de Oliveira AC. Noninvasive assessment of portal hypertension and detection of esophageal varices in cirrhosis: state-of-the-art. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2017; doi: 10.1097/MEG.0000000000000830
- [21] Carrion JA, Navasa M, Bosch J et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12(12): 1791-8
- [22] Vizzuti F, Arena U, Romanelli RG et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45(5): 1290-7
- [23] Lemoine M, Katsahian S, Ziol M et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated

hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 28(9): 1102-10

[24] Bureau C, Metivier S, Peron JM et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease.

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2008; 27(12): 1261-8

[25] You MW, Kim KW, Pyo J et al. A meta-analysis for the diagnostic performance of transient elastography for clinically significant portal hypertension. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2017; 43(1): 59-68

[26] Berzigotti A, Seijo S, Arena U et al. Elastography, spleen size and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(1): 102-11

[27] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63(3): 743-52

[28] Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver International* 2013; 33(1): 62-71

[29] Kim BK, Han KH, Park JY et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(6): 1382-90

[30] Ding NS, Nguyen T, Iser DM et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver International* 2016; 36(2): 240-5

[31] Marot A, Trépo E, Doerig C et al. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver International* 2016; doi: 10.1111/liv.13318

[32] Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *Journal of Hepatology* 2016; 65(5): 899-905

[33] Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M et al. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2011; 26(1): 164-70

- [34] Colecchia A, Montrone L, Scaiola E et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143(3): 646-54
- [35] Ma X, Wang L, Wu H et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PloS One* 2016; 11(11): e0165786
- [36] Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall in der Medizin* 2014; 35(6): 528-33
- [37] Attia D, Schoenemeier B, Rodt T et al. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. *Ultraschall in der Medizin* 2015; 36(6): 603-10
- [38] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. *Radiology* 2016; 279(2): 609-19
- [39] Kim TY, Jeong WK, Sohn JH et al. Evaluation of portal hypertension by real-time shear wave elastography in cirrhotic patients. *Liver International* 2015; 35(11): 2416-24
- [40] Elkrief L, Rautou PE, Ronot M et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275(2): 589-98
- [41] Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 62(5): 1068-75
- [42] Jansen C, Bogs C, Verlinden W et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining shear-wave elastography of liver and spleen: a prospective multicentre study. *Gut* 2016; 65(6): 1057-8
- [43] Amat-Roldan I, Berzigotti A, Gilabert R, Bosch J. Assessment of hepatic vascular network connectivity with automated graph analysis of dynamic contrast-enhanced US to evaluate portal hypertension in patients with cirrhosis: a pilot study. *Radiology* 2015; 277(1): 268-76