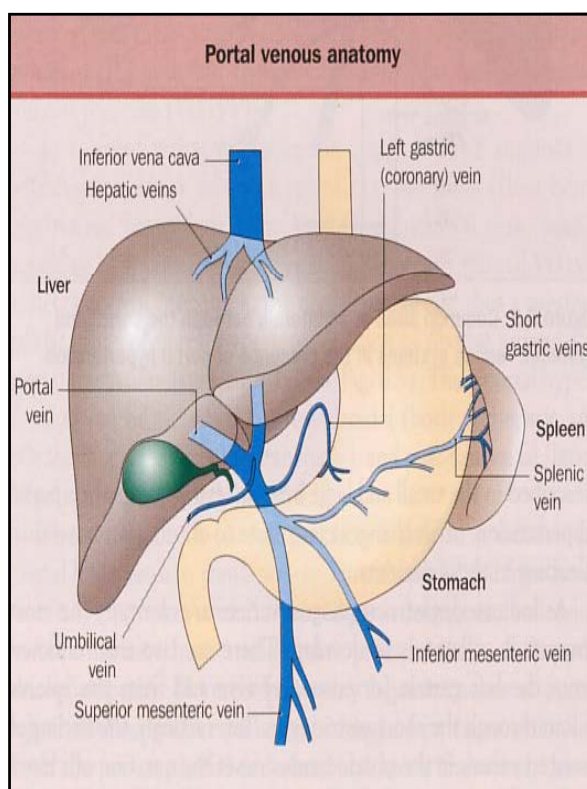


IPERTENSIONE PORTALE ed ASCITE

Marco Romano
Tel: 0815666714
Cell: 3356768097
E-mail:
marco.romano@unina2.it



Flusso Epatico Normale

- 1500 ml/mn, 15-20% output cardiaco
- 1/3 (30-60% O₂) deriva da a. epatica, 2/3 da v. porta

Alterazioni Emodinamiche nella Ipertensione Portale: Principi Generali

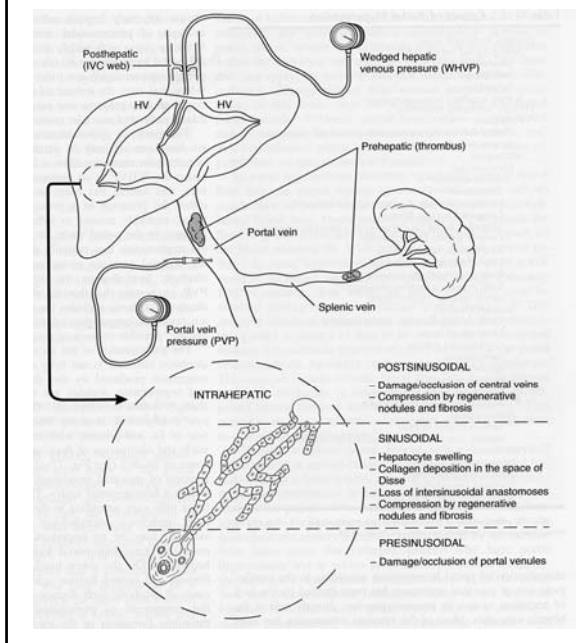
Pressione portale: 5-10 mmHg influenzata dalla pressione intra addominale;

Pressione venosa epatica: influenzata dalla pressione intra addominale e dalla pressione venosa centrale.

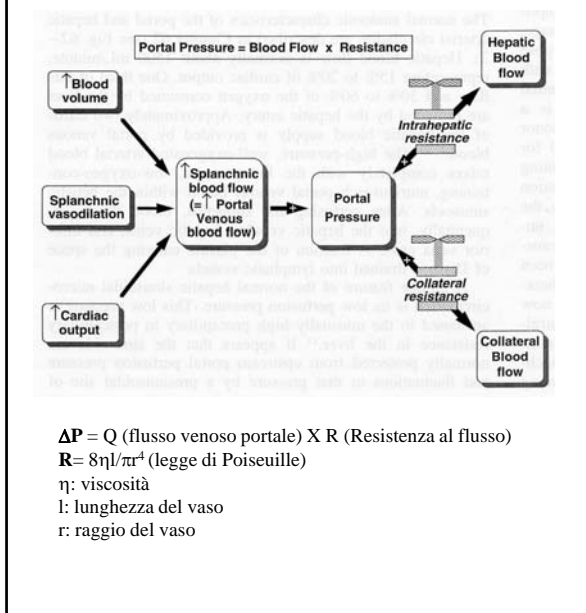
Pressione portale: intrinseca differenza di pressione tra compartimenti venosi portale e sistemico espressa come ΔP : gradiente pressorio porto-sistemico

HPVG: hepatic venous pressure gradient = Wedged hepatic venous pressure (**WHVP**) – Free hepatic venous pressure (**FHVP**) = ≤ 5 mmHg

Iperensione Portale: Siti di Ostruzione



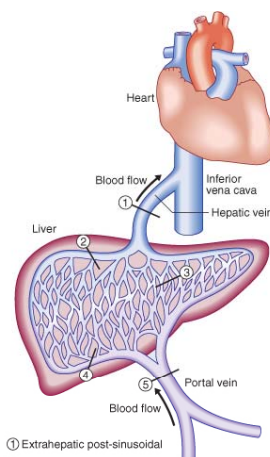
Principi Emodinamici nella Iperensione Portale



Alterazioni Emodinamiche nella Ipertensione Portale: Principi Generali

Aumento della pressione portale: aumento del flusso portale (forward force) oppure aumento delle resistenze vascolari (backward force). Il contributo relativo varia a seconda delle situazioni cliniche.

Ipertensione Portale



- ① Extrahepatic post-sinusoidal
- ② Intrahepatic post-sinusoidal
- ③ Sinusoidal
- ④ Intrahepatic pre-sinusoidal
- ⑤ Extrahepatic pre-sinusoidal

© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

Ipertensione Portale: Classificazione

Primary increased flow
Arterial-portal venous fistula
Intrahepatic
Intrasplenic
Splanchnic
Splenic capillary hemangiomatosis
Primary increased resistance
Prehepatic
Thrombosis/cavernous transformation of the portal vein
Splenic vein thrombosis
Intrahepatic
Presinusoidal
Schistosomiasis*
Sarcoidosis*
Myeloproliferative diseases and myelofibrosis*
Congenital hepatic fibrosis
Idiopathic portal hypertension (hepatoportal sclerosis)
Chronic arsenic hepatotoxicity
Azathioprine hepatotoxicity
Vinyl chloride hepatotoxicity
Early primary biliary cirrhosis*
Early primary sclerosing cholangitis*
Partial nodular transformation
Sinusoidal/mixed
Cirrhosis secondary to chronic hepatitis
Alcoholic cirrhosis
Cryptogenic cirrhosis
Methotrexate
Alcoholic hepatitis
Hypervitaminosis A
Incomplete septal fibrosis
Nodular regenerative hyperplasia
Postsinusoidal
Veno-occlusive disease
Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome)
Posthepatic
Inferior vena caval web
Constrictive pericarditis
Tricuspid regurgitation
Severe right-sided heart failure

Ipertensione Portale da Aumentato Flusso

Tutte quelle condizioni che causano un iperafflusso splenico o una ridotta resistenza nel letto vascolare splenico come da aneurismi arterovenosi splenici, causa un aumento del flusso portale.

Nelle splenomegalie la milza viene a costituire una specie di grosso shunt arterovenoso che causa un aumento del flusso portale.

In caso di ipertensione portale da iperafflusso, l'aumentato deflusso di sangue dalla milza non avviene solo attraverso la v. splenica ma anche attraverso le v. gastriche brevi che si anastomizzano con le v. esofagee con possibilità di formazione di varici.

Ipertensione Portale da Aumento delle Resistenze Pre-epatiche

Processi trombotico-tromboflebitici che determinano ostruzione della v. porta o della v. splenica: stati trombofilici generali (policitemia) processi infettivi endoaddominali, sepsi del cordone ombelicale nei neonati.

Cavernomatosi portale: v. porta sostituita da una rete di vasi a parete sottile simile ad un tessuto cavernoso; può essere sia congenita che acquisita secondaria a ricanalizzazione di una ostruzione trombotica

Compressione/trazione del tronco splenoportale da parte di neoplasie del pancreas o linfopatie dell'ilo epatico

Atresia congenita della v. porta

Ipertensione Portale da Aumento delle Resistenze Pre-epatiche: Quadro Clinico

Splenomegalia

Varici gastroesofagee: v. coronaria stomacica (o gastrica di sin) e v. gastriche brevi si anastomizzano con le v. esofagee tributarie tramite la v. azygos e la v. succlavia della v. cava superiore

Non epatomegalia (a meno che la ipertensione preepatica non si sia verificata a causa di una cirrosi)

Non circolo collaterale superficiale: data la sede dell'ostacolo il sangue portale non può imboccare né la v. ombelicale, se pervia, né la v. porta accessoria

Febbre, dolore ed ascite transitori se la causa è una piletromboflebite

Ipertensione Portale Intraepatica Presinusoidale

- Per le cause vedi tabella precedente
- Schistosomiasi: uova del parassita nelle fini ramificazioni portali
- Fibrosi epatica congenita: affezione a carattere familiare caratterizzata da fibrosi degli spazi portali ed obliterazione delle radici portali
- Malattie mieloproliferative

Sul piano clinico la splenomegalia non è molto cospicua in quanto il sangue portale può ristagnare in ambito mesenterico e/o defluire in altri territori tramite vie anastomotiche.

Ipertensione Portale Intraepatica Sinusoidale

- Per le cause vedi tabella precedente
- Cirrosi epatica: prevalente componente presinusoidale legata alla infiltrazione infiammatoria ed alla fibrosi degli spazi portali;
- Cirrosi alcolica: il sito di aumento delle resistenze include l'intero sinusoidale. Diverse componenti: sinusoidale da parte di epatociti rigonfi per accumulo di grasso (tipica della e. acuta alcolica e parzialmente reversibile); post-sinusoidale per fibrosi perivenulare e sclerosi ialina centrale; fenomeni trombotici nelle vene portali di medio grande calibro o nelle vene epatiche in stadi avanzati.

Ipertensione Portale Intraepatica Post-sinusoidale

- Malattia veno-occlusiva: malattia esotica da alcaloidi pirrolidizini (senecio adoperato per il thè selvatico) che provocano edema endoteliale delle venule epatiche cui segue proliferazione dell'intima e, quindi, fibrosi;
- Trombosi delle vene epatiche (Sindrome di Budd-Chiari): ab extrinseco – trombosi (emopatia) – trombosi da controaccettivi – aplasia congenita – endoflebite oblitterante primitiva delle vene epatiche (Malattia di Budd Chiari)

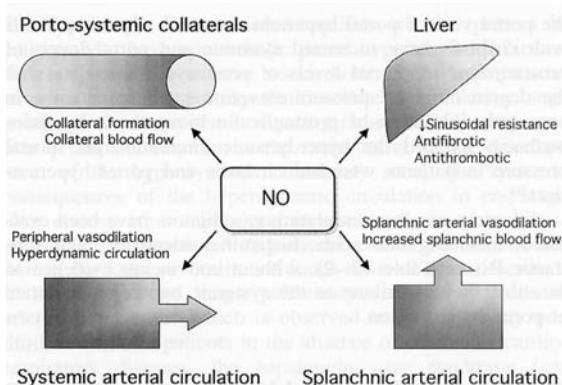
Ipertensione Portale Post-epatica

- Per le cause vedi Tabella
- In genere manca un elevato gradiente tensivo porto-sistemico per cui non si formano circoli collaterali

Ipertensione Portale: Circolazione Iperdinamica

- Caratteristiche: aumentato output cardiaco (aumento della frequenza cardiaca – aumento dello stroke volume) e ridotta pressione arteriosa (riduzione delle resistenze periferiche da vasodilatazione arteriosa periferica);
- Meccanismi: **Teoria della vasodilatazione periferica**: un fattore associato alla cirrosi o allo shunting porto-sistemico causerebbe vasodilatazione periferica nel distretto splancnico con successivo aumento dell' output cardiaco per riduzione dell' afterload e conseguente stato circolatorio iperdinamico; **Teoria del riflesso epatorenale**: stimolo primitivo alla ritenzione di acqua e sodio come diretta conseguenza della ipertensione portale, aumento del volume ematico, aumento dell' output cardiaco. Secondo questa teoria la vasodilatazione periferica sarebbe un adattamento secondario a questi eventi.

Ruolo Centrale dell'Ossido Nitrico nei Disordini Circolatori della Ipertensione Portale



Siti di Formazione di Circoli Collaterali

- Aree di giunzione squamo-colonnare del tratto gastroenterico: giunzione gastroesofagea (varici esofagee) e giunzione anorettale (emorroidi)
- Vena ombelicale ricanalizzata che comunica con il plesso paraombelicale nella parete addominale: caput medusae (malattia di Cruveilhier-Baumgarten)
- Retroperitoneo: le vene dei visceri addominali sono in contatto con la parete addominale. Circoli collaterali retroperitoneali frequentemente comunicano con la vena renale di sinistra
- Siti di precedenti interventi chirurgici addominali o traumi intra-addominali
- Altri siti nel tratto gastroenterico: duodeno, ileo, cieco e retto

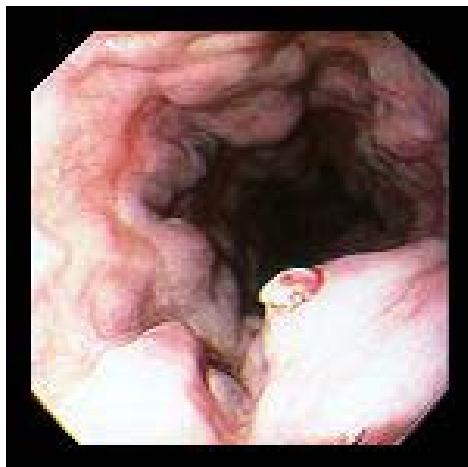
Lesioni non Varicose

- Alterazione della integrità microcircolatoria della mucosa del tratto gastroenterico caratterizzata da ectasie capillari e venose nella mucosa e nella sottomucosa associata a scarsa reazione infiammatoria. **A livello gastrico:** gastropatia ipertensiva caratterizzata da aspetto “a mosaico” o a “pelle di serpente” della mucosa (forma moderata) con “segni rossi” o “black or brown spots” indici di emorragia sottomucosa (forma severa).
- La gastropatia ipertensiva è la causa di sanguinamento nel cirrotico in una percentuale che varia dall’ 8% al 20%.
- GAVE (gastric antral vascular ectasia) o “watermelon stomach”, frequente nel cirrotico ma non correlato alla ipertensione portale.

Terapia della Emorragia da Varici Esofagee

- Scopi del trattamento
 - Prevenire il primo sanguinamento
 - Controllare il sanguinamento acuto
 - Prevenire il risanguinamento
- Principi di Trattamento
 - Ridurre la pressione portale
 - Terapia Farmacologica
 - TIPS
 - Controllo Locale
 - Tamponamento con pallone
 - Scleroterapia endoscopica
 - Legatura Endoscopica
 - Devascolarizzazione mediante transezione (operazione di Sugiura)

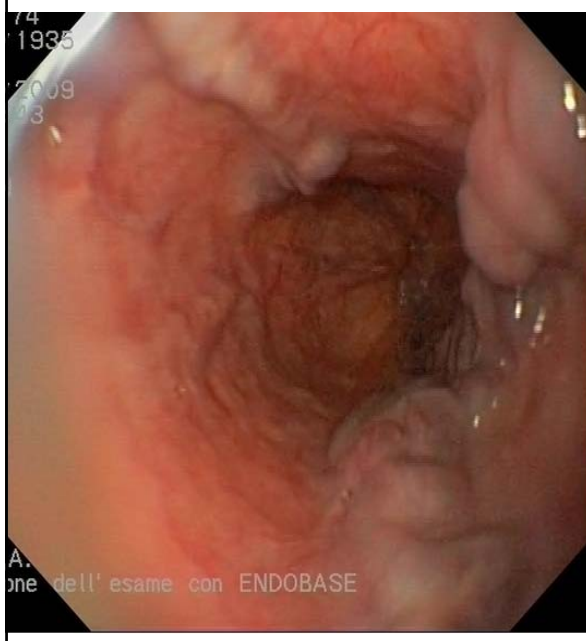
Esophageal Varices



Varici Esofagee F1



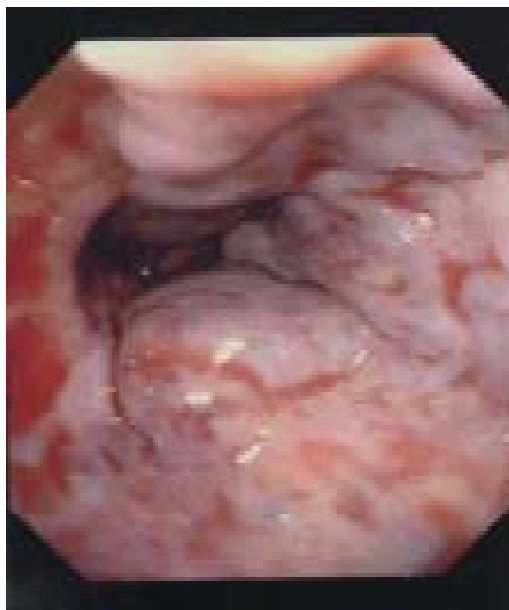
Varici Esofagee F2



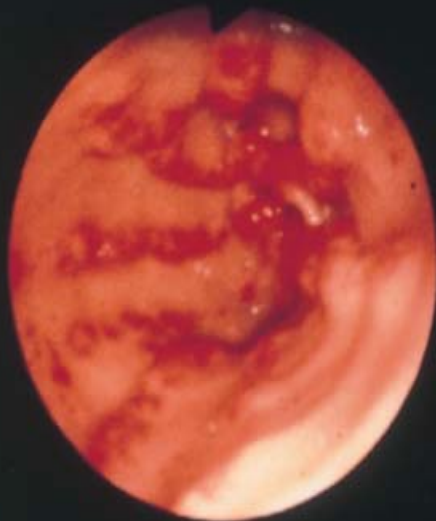
Varici Esofagee F3



Red Wale Marking



Watermelon Stomach



© 2007, Elsevier Inc. All rights reserved.

Colonpatia Ipertensiva

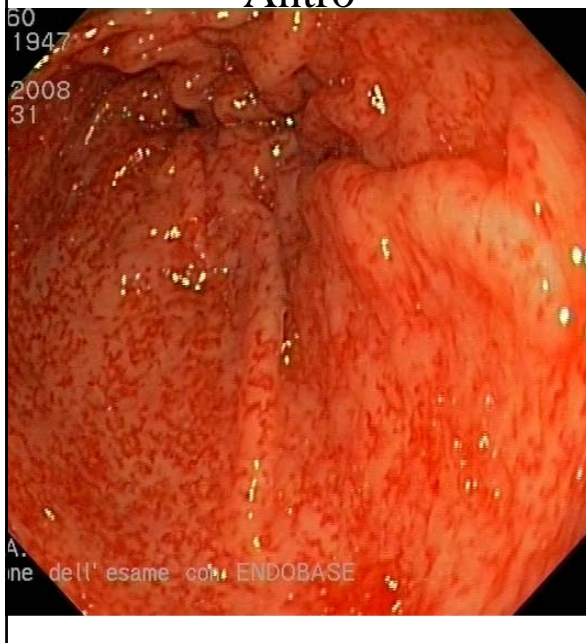


A

B

© 2007, Elsevier Inc. All rights reserved.

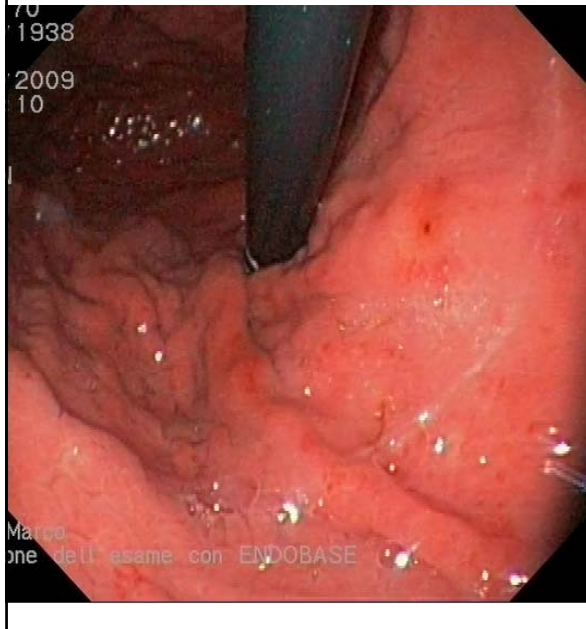
Gastropatia Ipertensiva Antro



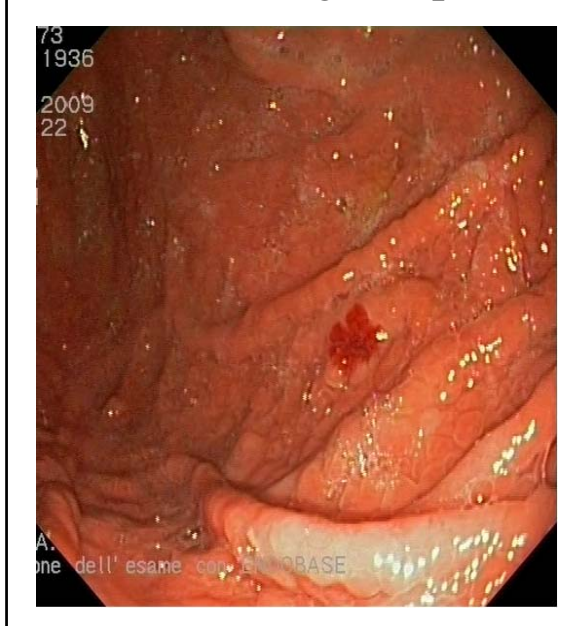
Gastropatia Ipertensiva Antro



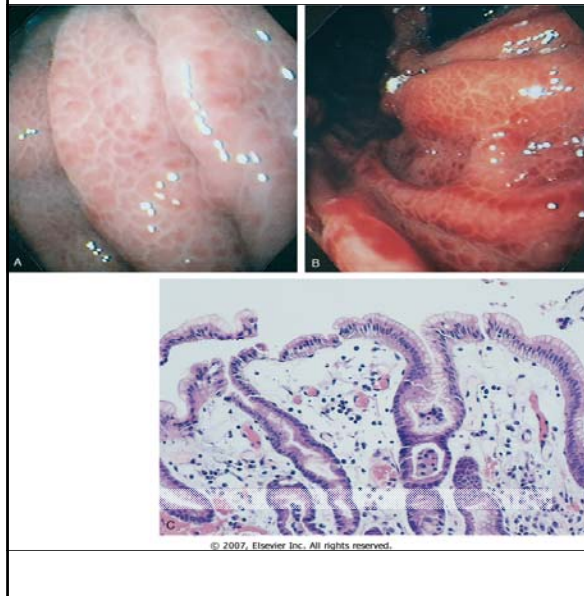
Gastropatia Ipertensiva Fondo



Gastropatia Ipertensiva Lieve con Angiodisplasia



Gastropatia ipertensiva. Aspetto Macro e Microscopico



Varici Gastriche

- **Varici Esofagogastriche (GOV)**

1. GOV1 in continuazione con v. esofagee si estendono per 2-5 mm al di sotto della giunzione
2. GOV2 si estendono verso il fondo gastrico

- **Varici Isolate Gastriche (IGV)**

1. IGV1: localizzate al fondo, non raggiungono la regione cardiale
2. IGV2: varici ectopiche, possono svilupparsi in qualsiasi parte dello stomaco

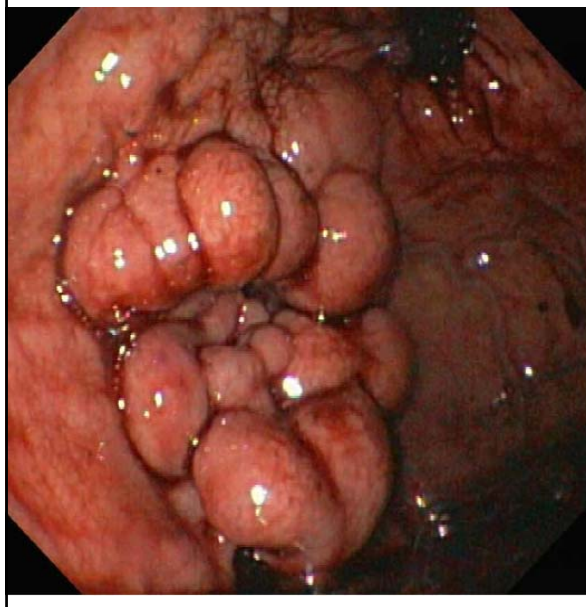
GOV1



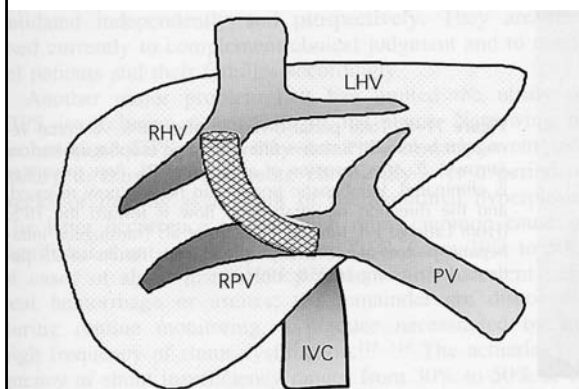
GOV2



IGV1



Rappresentazione Schematica di
Transjugular Intrahepatic
Portosystemic Shunt (TIPS)



RHV: v. epatica dx; **LHV:** v. epatica sx; **RPV:** v. porta dx;
PV: v. porta; **IVC:** v. cava inferiore

Uno stent metallico a rete viene posizionato nel parenchima epatico
Congiungendo la v. epatica dx con il ramo destro della v. porta

Indicazioni e Controindicazioni a TIPS

- **Indicazioni**
Controllo o prevenzione di sanguinamento acuto refrattario a terapia
Sindrome di Budd-Chiari
Ascite o idrotorace refrattari
- **Controindicazioni**
Absolute
Scompenso cardiaco dx
Ip. polmonare primitiva
Fegato policistico
Insufficienza epatica grave
Trombosi della v. porta con cavernmatosi
Relative
Ostruzione biliare
Infezione sistemica
Encefalopatia epatica scarsamente controllata dalla terapia medica

Profilassi del Primo Sanguinamento

- Beta-bloccanti (propranololo, nadololo)
- Nitroderivati ad azione prolungata (isosorbide dinitrato)

Meccanismo di azione:

Beta-bloccanti: riduzione dell'output cardiaco, attività alfa-adrenergica non contrastata con conseguente vasocostrizione splancnica, ridotta pressione portale e riduzione del flusso nelle varici;

Nitroderivati: venodilatazione mediata dalla formazione di NO con riduzione del flusso splancnico secondario a pooling venoso e riduzione della resistenza transepatica sinusoidale.

- Trattamento Endoscopico

Trattamento della Emorragia da Varici

- Misure Generali
- Terapia Farmacologica
- Sonda di Sengstaken
- Terapia Endoscopica
- TIPS
- Chirurgia

Valutazione della Entità della Perdita Ematica

- **10%** volume circolante: buone condizioni generali
- **10-20%** volume circolante: ipotensione ortostatica, tachicardia, tachipnea, pallore, estremità fredde, sudorazione fredda, oliguria;
- **>20%** volume circolante: shock (pallore, ipotensione a riposo, agitazione psicomotoria)

Valutazione di *shock index*:

FC/PA; 0.5-0.7: normale; 0.7-1: monitoraggio attento; >1: instabilità emodinamica

Misure di Rianimazione (1)

- In pz attivamente sanguinante incannulare vena periferica o centrale se emorragia massiva;
- Infondere fisiologica o Ringer lattato fino normalizzare e mantenere normali i segni vitali;
- Somministrare ossigeno via cannula nasale o maschera;
- Monitorare segni vitali e diuresi;
- Se instabilità emodinamica: ICU

Misure di Rianimazione (2)

- Emotrasfusione: se instabilità di polso e pressione, segni di sanguinamento persistente o massivo, coesistenza di altre patologie, età, valori di Ht persistentemente bassi; Obiettivo: in anziano: Ht 30%; in giovane 20-25%; ipertensione portale: non >28%; preferire emazie concentrate; plasma fresco e piastrine se difetti emocoagulativi o se trasfusione di grandi quantità di sangue

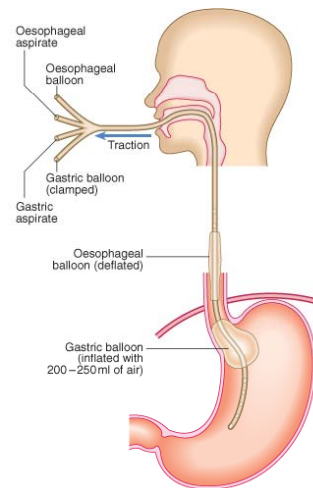
Terapia Farmacologica

- Vasopressina o terlipressina: potenti vasocostrittori, riducono la pressione portale determinando vasocostrizione nel distretto splancnico e riducendo il flusso sanguigno splancnico. Effetti collaterali dovuti al vasospasmo nel 25% dei casi con possibilità di infarto del miocardio. Per ridurre tali rischi dare in combinazione nitroderivati che inoltre riducono la resistenza porto epatica aumentando la concentrazione locale di NO
- Somatostatina e Octeotride: inibizione del release di ormoni vasodilatanti (glucagone) effetti diretti sulla muscolatura liscia vasale: vasocostrizione splancnica selettiva

Tamponamento Mediante Pallone (Sonda di Sengstaken)

- Efficace nel 90% dei sanguinamenti, possibilità di risanguinamento allo sgonfiamento del pallone

Sengstaken Blakemore



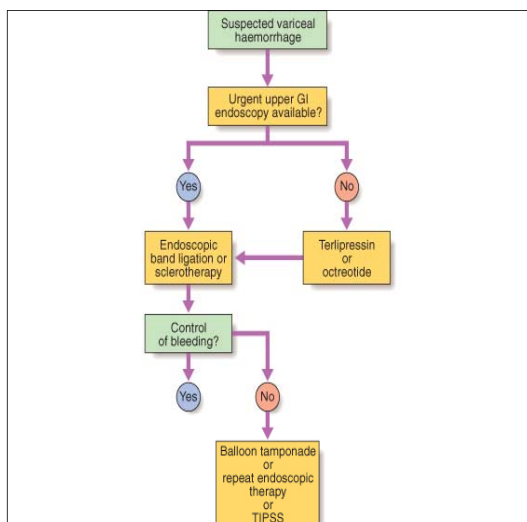
© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

Terapia Endoscopica

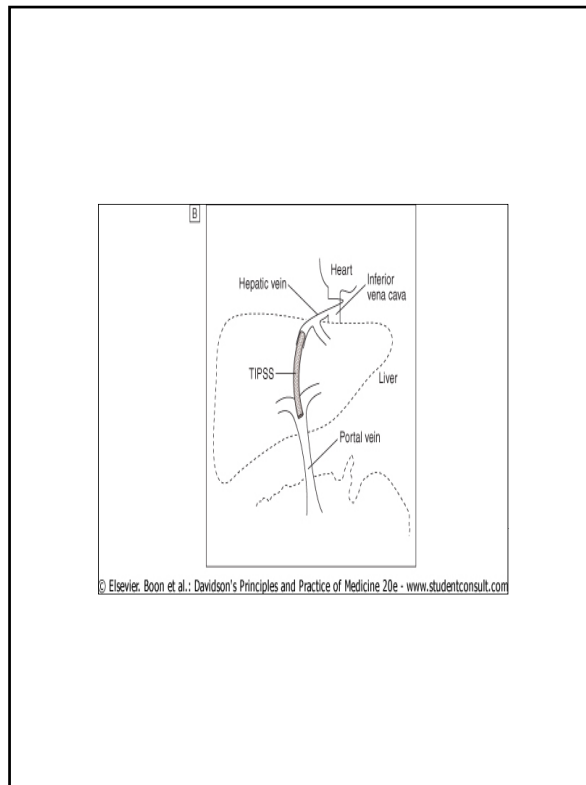
- Sclerosi delle varici
- Legatura delle varici (complicata in caso di sanguinamento attivo)



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com



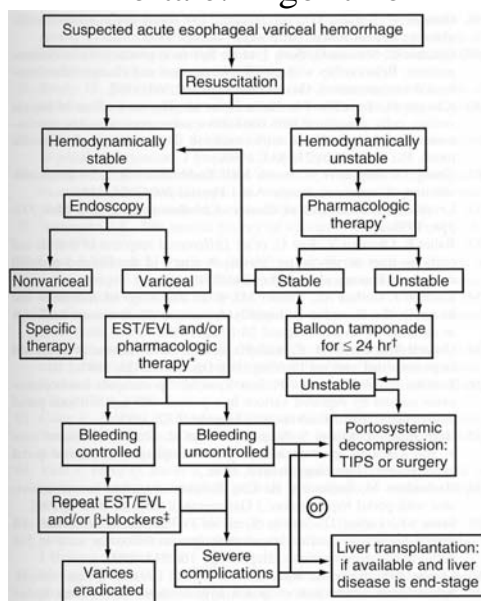
TIPS e Chirurgia

- TIPS: circa il 10% dei pazienti con emorragia da varici richiedono TIPS quando due sedute di terapia endoscopica in 24 ore falliscono
- Chirurgia: shunts chirurgici o transezione esofagee: obsoleti

Prevenzione del Risanguinamento

- Al momento, sia la opzione farmacologica (beta-bloccanti +/- nitroderivati) che quella endoscopica sono valide e la scelta dipende in larga misura dalla esperienza locale. Per quanto concerne la terapia endoscopica, la legatura ha soppiantato la scleroterapia

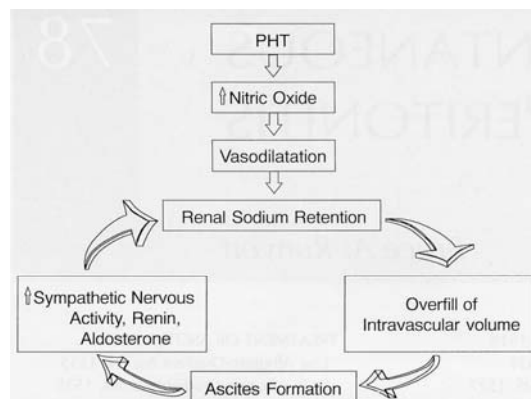
Emorragia da Ipertensione Portale: Algoritmo

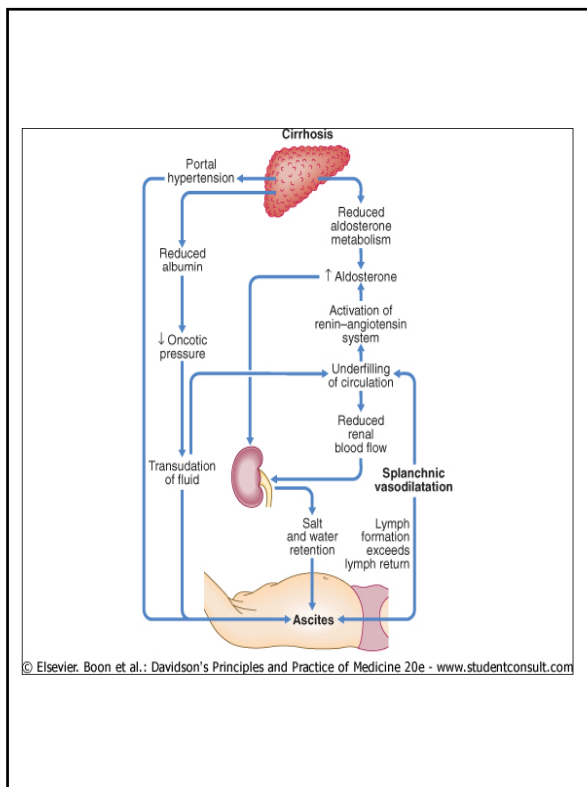


ASCITE

- La teoria patogenetica più recente: **“ipotesi della vasodilatazione arteriosa periferica”**, propone che ambedue le vecchie teorie, quella dell’ underfill e quella dell’ overflow, siano corrette ma che ognuna di esse sia operativa in stadi differenti.

Ascite: Meccanismi Patogenetici





Ascite: Cause

CAUSE	% OF TOTAL NUMBER OF PATIENTS
Cirrhosis (with or without infection)	85
Miscellaneous portal hypertension-related (including 5% with two causes, including portal hypertension)	8
Cardiac ascites	3
Peritoneal carcinomatosis	2
Miscellaneous nonportal hypertension-related	2

Ascite: Clinica

- Addome svasato ai fianchi (battraciano)
- Cicatrice ombelicale spianata o estroflessa
- Ottusità "spostabile" alla percussione
- "Paddle Sign": ottusità alla percussione in sede periombelicale con pz in posizione genupettorale



© Elsevier. Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

Ascite: Diagnosi

- **Paracentesi esplorativa con determinazione di:**
 1. Conta cellulare: WBC < 500/mm³; PMN < 250/mm³
 2. Concentrazione proteine: > 2.5g/dl = essudato; < 2.5g/dl = trasudato
 3. Gradiente siero-ascite di albumina: > 1.1g/dl = ipertensione portale; < 1.1g/dl non ipertensione portale. Si determina sottraendo alla concentrazione sierica di albumina in g/dl quella del liquido ascitico. Nella ipertensione portale esiste un elevato gradiente di pressione idrostatica tra letto portale e fluido ascitico. Allo stesso modo deve esistere una differenza tra il potere oncotico intravascolare e quello del liquido ascitico. Poiché la albumina esercita il maggiore potere oncotico per grammo rispetto ad altre proteine, la differenza in concentrazione tra albumina sierica ed ascitica è direttamente proporzionale alla pressione portale. Il gradiente di albumina siero-ascite non ci dà informazioni diagnostiche ma provvede solo una misura indiretta ma accurata al 97% della pressione portale. Attualmente piuttosto che dire che la ascite è di tipo essudatizio o trasudatizio si preferisce dire che è una ascite con elevato o ridotto gradiente albuminico.
 4. LDH: in genere in ascite meno della metà della concentrazione plasmatica. Se infezione dell'ascite aumentato rilascio da leucociti e quindi aumento di concentrazione nel liquido ascitico.
 5. Amilasi: aumento in pz con pancreatite acuta
 6. Citologia: negativa a meno che il peritoneo non sia interessato
 7. Coltura anche per BK se sospetto di TB

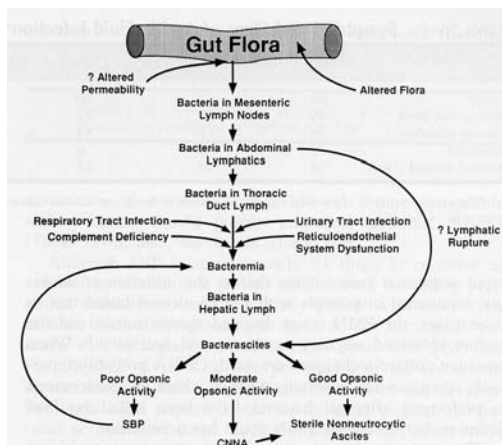
Ascite: Complicanze

- Infezione
- Ascite Tesa
- Versamento Pleurico o Idrotorace Epatico
- Ernia della Parete Addominale

Ascite: Infezione

- Peritonite batterica spontanea (SBP): coltura positiva del liquido ascitico e $PMN > 250/mm^3$ senza evidenza di una fonte intra-addominale di infezione;
- Batteriascite monomicrobica non neutrocitica (MNB): coltura positiva per un singolo organismo, $PMN < 250/mm^3$, non evidenza di una fonte intra-addominale di infezione;
- Ascite neutrocitica cultura-negativa (CNNA): coltura negativa, $PMN > 250/mm^3$, non precedente somministrazione di antibiotici, non altra causa di elevati PMN
- Peritonite batterica secondaria: come SBP ma con una fonte di infezione intra-addominale identificabile e chirurgicamente trattabile (ascesso, perforazione)
- Batteriascite polimicrobica: coltura positiva per organismi multipli e $PMN < 250/mm^3$, va sospettata quando paracentesi traumatica. Dovuta a perforazione intestinale durante esecuzione di paracentesi.

Patogenesi della Infezione Spontanea del Liquido Ascitico



Terapia della Infezione del Liquido Ascitico

DIAGNOSIS	TREATMENT
Spontaneous bacterial peritonitis	Five days of intravenous antibiotic to which the organism is highly susceptible (e.g., cefotaxime 2 g every 8 hours empirically followed by more narrow spectrum therapy after susceptibility results are available)
Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites	Five days of intravenous antibiotic to which the organism is highly susceptible, if the patient is symptomatic or persistently culture-positive. Not all patients with bacterascites require treatment
Culture-negative neutrocytic ascites	Five days of intravenous third-generation cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g q8h)
Secondary bacterial peritonitis	Surgical intervention plus approximately 2 weeks of intravenous cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g q8h) plus an antianaerobic drug such as metronidazole
Polymicrobial bacterascites	Intravenous third-generation cephalosporin (e.g., cefotaxime 2 g q8h) plus an antianaerobic drug such as metronidazole. Duration is determined by clinical response and serial ascitic fluid PMN counts and cultures

Ascite: Terapia

- Restrizione sodica 500 mg-2g/die
- Restrizione idrica: inutile; solo in caso di severa iponatriemia (<120mmol/L)
- Riposo a letto: la posizione eretta potrebbe aggravare la elevazione della reninemia vista in molti cirrotici. Tuttavia non esistono trial controllati che supportino scientificamente questa pratica;
- Controllare la escrezione urinaria di sodio delle 24 h: se un pz a dieta iposodica (2g=88mmol/die) elimina nelle urine delle 24 ore più di 78 mmol dovrebbe perdere peso. Se il peso aumenta nonostante perdite urinarie di sodio > 78 mmol significa che l'introito con la dieta è superiore a 88 mmol. Un rapporto sodio/potassio urinario superiore alla unità in un campione urinario non delle 24 ore è un indice abbastanza attendibile che la sodiuria delle 24 ore è superiore a 78 mmol
- Diuretici: iniziare con spironolattone 100 mg + furosemide 40 mg. Questo rapporto mantiene normokaliemia.. Terapia con solo spironolattone aumentato fino a 400-600 mg/die richiede diversi giorni per ottenere perdita di peso e può comportare il rischio di iperkaliemia. Spironolattone e furosemide vanno dati insieme ed in una sola dose

Ascite Refrattaria

- Ascite che non risponde alla restrizione sodica ed a trattamento con diuretici ad elevato dosaggio (spironolattone 400 mg + furosemide 160 mg): meno del 10% dei cirrotici ascitici.
- TERAPIA: paracentesi ripetute – TIPS: in pz diuretici resistenti che non sono candidati a OLT o in quelli che sono in attesa di OLT o in pz con idrotorace epatico - shunt peritoneovenoso: terza linea, in pz non candidati a trapianto di fegato con addome cicatriziale oer cui ripetute paracentesi costituiscono un problema o che hanno fallito un tentativo di TIPS

Ascite: Infusione di Albumina

- In genere, la paracentesi evacuativa, specie se totale, si accompagna a somministrazione di albumina in ragione di 10 g per litro di liquido ascitico rimosso. La somministrazione di albumina secondo alcuni dovrebbe essere effettuata per metà durante la paracentesi e per metà nelle 6 ore successive alla paracentesi. La somministrazione di albumina ridurrebbe la incidenza di alterazione post-paracentesi di elettroliti, renina plasmatica e creatinina. Non esistono tuttavia studi che dimostrino una sopravvivenza maggiore in soggetti che hanno fatto albumina rispetto a quelli che non l'hanno fatta. La infusione di albumina aumenta la degradazione della albumina e sembrerebbe inibirne la sintesi. Inoltre la albumina è estremamente costosa. La paracentesi totale non è da tutti accettata. La paracentesi rimuove le opsonine (rischio quindi di infezione di liquido ascitico) laddove i diuretici le concentrano.
- **Suggerimento:** evitare paracentesi abbondanti in pz con ascite sensibile ai diuretici; non fare albumina per paracentesi inferiori o uguali a 5 litri; considerare la infusione di albumina dopo paracentesi più abbondanti in pz con ascite resistente ai diuretici.

Terapia della Ascite nel Cirrotico

