



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

DISORDINI VASCOLARI DEL FEGATO

A cura della Commissione
“Disordini Vascolari del fegato”
dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

DISORDINI VASCOLARI DEL FEGATO

A cura della Commissione
“Disordini Vascolari del fegato”
dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)

Finito di stampare
Febbraio 2008

INDICE

Premessa	5
Ostruzione Extraepatica della Vena Porta (EHPVO)	6
Sindrome di Budd-Chiari (BCS)	24
Scheda Tecnica 1: Trombofilia	45
Scheda Tecnica 2: Tecniche di Immagine per la Diagnosi di BCS	51
Scheda Tecnica 3: Tecniche Angiografiche	55
Scheda Tecnica 4: Terapia Anticoagulante e Trombolisi	59
Scheda Tecnica 5: Angioplastica e Stenting	63
Scheda Tecnica 6: TIPS	64
Key Concepts	64
Malattia Venoso-Occlusiva (VOD)	66
Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (HHT).....	74

PREMESSA

Queste linee guida sono intese a facilitare la gestione dei pazienti con disturbi vascolari primari del fegato da parte del medico di medicina generale o del medico internista ospedaliero. Alcune parti, piú tecniche, possono essere di interesse anche per specialisti di altre discipline. La presentazione riguarda principalmente la trombosi portale e la sindrome di Budd-Chiari, intese come disturbi vascolari epatici primari, in assenza di patologia epatica preesistente o neoplasie addominali.

La stesura di queste linee guida da parte della Commissione é avvenuta sulla base di un consenso ottenuto da una ampia revisione della letteratura e dalla esperienza personale. Trattandosi di malattie rare, non é stato possibile offrire raccomandazioni basate sulla evidenza. Per questo motivo queste linee guida non intendono sostituirsi al parere di uno specialista esperto, basato sulle caratteristiche individuali del paziente.

Per facilitare una agile consultazione, dopo una parte introduttiva, riferita alla terminologia e ai principali aspetti fisiopatologici, le presentazioni riguardanti la Ostruzione Portale Extraepatica e la sindrome di Budd-Chiari sono strutturate secondo domande e risposte e le voci bibliografiche pertinenti sono riportate al termine di ogni risposta (per questo alcune voci sono riportate piú volte). Le presentazioni riguardanti la malattia veno occlusiva epatica e la teleangectasia emorragica ereditaria, piú contenute, sono invece redatte in modo tradizionale.

OSTRUZIONE EXTRAEPATICA DELLA VENA PORTA (EHPVO)

Terminologia

- **Trombosi della vena porta (PVT)** definisce in genere la presenza di una ostruzione del tronco portale principale in regione extra-epatica, eventualmente estesa distalmente ai rami portali intraepatici principali e segmentali o, prossimamente, alle vene splenica e/o mesenterica superiore e inferiore.
- Il termine **Ostruzione extraepatica della vena porta (EHPVO, acronimo per Extrahepatic Portal Vein Obstruction)** sembra preferibile a trombosi della vena porta, principalmente perché non sempre la ostruzione è di natura trombotica.
- È opinione della commissione che il termine “trombosi della vena porta” possa essere utilizzato, perché di uso generalizzato, ma non nei casi in cui la ostruzione non sia di natura trombotica (invasione o compressione neoplastica, malformazione vascolare), pur potendo coesistere la componente trombotica. Queste linee guida utilizzano il termine EHPVO.
- Entrambe le definizioni devono essere integrate da informazioni concernenti la estensione ai rami portali intraepatici o alle vene splenica e mesenteriche, alla presenza o meno di cirrosi e di carcinoma epatocellulare e alla presenza o assenza di cavernoma portale.
- **Cavernoma portale:** definisce una rete di collaterali porto-portali a flusso epatopeto, conseguenti all'ostruzione del tronco portale.
- **Trombosi isolata della vena mesenterica o della vena splenica,** in presenza di vena porta pervia, non rientrano nelle definizioni di PVT o EHPVO e costituiscono una entità clinica separata.

Fisiopatologia

L'EHPVO può essere determinata da patologia venosa primitiva, trombotica o infiammatoria, da infiltrazione neoplastica (principalmente da carcinoma epatocellulare), da costrizione (carcinoma pancreatico o colangiocarcinoma) o da compressione causata da lesioni espansive infiammatorie. In questi casi la trombosi può essere un meccanismo sovrapposto. Una compressione da parte di una lesione espansiva benigna, non infiammatoria, raramente provoca ostruzione della vena porta poiché questa tende a dislocarsi rispetto alla lesione occupante spazio. La trombosi portale, in assenza di neoplasie maligne, rappresenta clinicamente una forma pura di ostruzione della vena porta e solo questa è stata considerata dalla Commissione ai fini delle presenti raccomandazioni.

Le conseguenze dell'EHPVO dipendono dall'estensione del processo trombotico. In presenza di estensione alla vena mesenterica superiore le conseguenze sull'intestino sono scarse in assenza di coinvolgimento delle arcate venose mesenteriche. Una estensione alle arcate, invece, ostacolando il drenaggio venoso di distretti adiacenti non direttamente coinvolti dal processo trombotico o per vasocostrizione arteriolare riflessa, è causa di ischemia o, se l'ischemia si protrae oltre alcuni giorni, di infarto intestinale. Quest'ultimo condiziona un'elevata mortalità (20-50%), nonostante resezione chirurgica, per peritonite o insufficienza multi-organo, e morbilità (sindrome da intestino corto conseguente a estese resezioni). Stenosi intestinali brevi possono costituire una complicanza a lungo termine dell'ischemia venosa mesenterica.

Distalmente all'ostruzione portale, le conseguenze sul fegato sono generalmente di scarso rilievo. Segni e sintomi di epatopatia sono assenti o transitori (a meno che l'EHPVO non complichino il decorso di una preesistente epatopatia). I livelli sierici di albumina e l'attività protrombinica si mantengono entro i limiti inferiori della norma, mentre la bilirubinemia è normale o poco aumentata. La

biopsia epatica non è indicata. Se eseguita, può dimostrare minime alterazioni aspecifiche.

Meccanismi compensatori spontanei giustificano come l'interruzione del flusso portale abbia limitate conseguenze sul fegato: il primo è una pronta vasodilatazione del letto arterioso epatico. Il secondo è il progressivo sviluppo di collaterali veno-venosi epatopeti che oltrepassano il tratto di vena porta ostruito, già visualizzabili, in assenza di ricanalizzazione portale, dopo pochi giorni dall'ostruzione. Questi si sviluppano nella parete o intorno alle strutture adiacenti il tratto portale ostruito (dotti biliari, colecisti, pancreas, antro gastrico e duodeno) a costituire il cavernoma portale. Il flusso portale è mantenuto dal cavernoma, ma a spese di un incremento della pressione portale (ipertensione presinusoidale). Quando questi meccanismi di compenso sono stabilizzati, il flusso epatico è solo minimamente ridotto. Lo sviluppo di varici può avvenire sia lungo i collaterali porto-sistemici (varici esofagee o del fondo gastrico), sia nel contesto del cavernoma (antro gastrico o duodeno). Emorragie da varici esofago-gastriche o ectopiche o, più raramente, da gastropatia ipertensiva portale, possono complicare il decorso di questi pazienti.

Le conseguenze di un'ostruzione limitata ad uno dei rami portali principali (lobari, settoriali, o segmentari) sono più limitate: un possibile, transitorio e moderato incremento delle transaminasi, cui può far seguito l'atrofia del parenchima corrispondente al tratto occluso e l'ipertrofia del restante parenchima epatico. Non si ha ipertensione portale clinicamente significativa e si generano solo limitati collaterali; la funzione epatica è normale.

In caso di ostruzione isolata della vena splenica, o delle vene mesenteriche superiore o inferiore, si può avere formazione di collaterali veno-venosi prevalentemente epatopeti o, più raramente epatofughi. Sia gli uni che gli altri decorrono nelle pareti intestinali e possono dare luogo a varici a rischio di rottura.

BIBLIOGRAFIA

- de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; **43**: 167-76
- Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58
- Webb LJ and Sherlock S. Etiology, presentation and natural history of extrahepatic portal vein obstruction. *QJ Med* 1979;192:627-639.
- Valla DC. Vascular disorders of the liver. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003;66:294-297.
- Condat B, Valla D Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:505-515.

Quali sono le possibili modalità di presentazione clinica della EHPVO?

Le manifestazioni cliniche variano in rapporto al momento in cui viene riscontrata la EHPVO (Tabelle 1 e 2). In passato, in oltre il 70% dei casi, la EHPVO era diagnosticata occasionalmente allo stadio di cavernoma, nel corso di accertamenti per splenomegalia, piastrinopenia e/o leucopenia secondarie a ipersplenismo o a seguito di emorragia da varici esofago-gastriche o rettalì o, piú raramente, per colestasi da compressione del cavernoma sulle vie biliari. Nella maggior parte di questi casi non era possibile risalire anamnesticamente all'eventuale fase acuta. Attualmente, per il piú facile accesso alle tecniche di imaging, la maggior parte dei casi vengono diagnosticati precocemente. Nell'ultimo decennio, oltre il 50% delle EHPVO è stato diagnosticato in fase acuta. Sintomi della EHPVO acuta sono: dolore addominale, spesso irradiato (o prevalente) al dorso, generalmente associato a febbre alta, non necessariamente indicativa di infezione in atto. Sintomi piú tardivi quali ematochezia, segni di peritonite, ascite, acidosi metabolica o comparsa d'insufficienza renale o respiratoria sono sospetti per infarto intestinale. Se l'EHPVO è conseguenza di un ascesso addominale, sintomi prevalenti sono: febbre intermittente con brividi e dolore al quadrante superiore destro; in questo caso spesso è presente emocoltura positiva per *Bacteroides* sp*.

Gli esami di laboratorio sono aspecifici e poco utili; in fase acuta si può avere un modesto incremento di transaminasi, proteina C reattiva e globuli bianchi. La biopsia epatica non è utile: può essere normale o presentare alterazioni minime.

* L'associazione tra sepsi da *bacteroides* e EHPVO è molto forte. In caso di emocoltura positiva per *bacteroides* sp. si deve sempre ricercare una EHPVO.

BIBLIOGRAFIA

- Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58
- Webb LJ and Sherlock S. Etiology, presentation and natural history of extrahepatic portal vein obstruction. *QJ Med* 1979;192:627-639.
- Shah SR, Mathur SK. Presentation and natural history of variceal bleeding in patients with portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:217-220.
- Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003;23:434-439

Tabella 1. Manifestazioni cliniche della EHPVO

Manifestazioni	Commenti
Dolore addominale	Frequente all'esordio. Può irradiarsi o essere localizzato al dorso. Episodi progressivi spesso trascurati
Febbre	Frequente all'esordio. Può far sospettare un ascesso addominale
Febbre elevata, intermittente, con brivido	Poco frequente. Possibile in caso di un ascesso addominale complicato da trombosi settica
Epatomegalia	Poco frequente. Possibile espressione di malattia associata
Epatalgia	Poco frequente. Possibile espressione di trombosi settica
Splenomegalia	Frequente, soprattutto in caso di malattia mieloproliferativa associata
Ascite	Poco frequente, lieve e transitoria, soprattutto dopo infezioni o emorragia gastrointestinale. Possibile negli anziani
Ittero	Poco frequente. In genere da compressione delle vie biliari da parte del cavernoma
Sanguinamento gastrointestinale	In genere da ipertensione portale (cavernoma), ma può essere la manifestazione d'esordio

Tabella 2. Caratteristiche di laboratorio nella EHPVO

Aumento transaminasi	Lieve (x 2-5 ULN), soprattutto all'esordio
Aumento bilirubina	Poco frequente, in genere da compressione biliare (cavernoma)
Allungamento del PT	Lieve, moderato o assente.
Diminuzione dell'albumina	Poco frequente
Ematocrito	Basso, normale o elevato. Suggerisce policitemia vera se elevato
Conta piastrinica	Ridotta, normale o elevata. Suggerisce malattia mieloproliferativa se ai limiti superiori della norma o francamente aumentata
Globuli Bianchi	Ridotti, normali o elevati. Conte elevate, in assenza di infezione sono suggestive di malattia mieloproliferativa
Proteina C reattiva	Spesso aumentata transitoriamente in fase acuta, anche in assenza di infezione

Quali sono i metodi di indagine utilizzabili per la diagnosi di EHPVO?

L'assenza di flusso nel sistema portale, la presenza di trombo endoluminale o di cavernoma sono gli elementi diagnostici della EHPVO. L'esame strumentale di prima scelta, generalmente sufficiente, è l'ecografia con studio doppler. In caso di difficoltà tecniche o dubbio diagnostico, si può eseguire una TAC con mezzo di contrasto. L'angio-RM è utile per diagnosticare la biliopatia da cavernoma. La Tabella 3 riassume le principali caratteristiche diagnostiche delle tecniche di imaging e la Tabella 4 le possibili diagnosi differenziali.

BIBLIOGRAFIA

- Killi RM. Doppler sonography of the native liver. Eur J Radiol 1999;32(1):21-35.
- Taylor CR. Computed tomography in the evaluation of the portal venous system. J Clin Gastroenterol 1992;14(2):167-172.
- Martin K, Balfe DM, Lee JK. Computed tomography of portal vein thrombosis: unusual appearances and pitfalls in diagnosis. J Comput Assist Tomogr 1989;13(5):811-816.
- Okumura A, Watanabe Y, Dohke M, et al. Contrast-enhanced three-dimensional MR portography. Radiographics 1999;19(4):973-987

Tabella 3. EHPVO: caratteristiche diagnostiche delle tecniche di imaging

	Commenti
Ecografia-Doppler	Alta sensibilità nel riconoscere flusso assente, stagnante, turbolento o invertito nella vena porta. Riconosce i collaterali intra-epatici e porto-sistemici, permette la misura delle dimensioni della milza. Accuratezza limitata dalla conformazione corporea. Operatore dipendente. Non espone a radiazioni ionizzanti
Tomografia computerizzata	Alta sensibilità nel riconoscere flusso assente o trombo nella porta. Nelle fasi senza contrasto la presenza di materiale ad alta densità all'interno della porta è suggestiva di trombosi recente. La mancata visualizzazione del tronco portale dopo iniezione di mezzo di contrasto è diagnostica. Alta sensibilità per la dimostrazione di circoli collaterali portali (cavernoma). L'enhancement disomogeneo del parenchima epatico dopo contrasto è suggestivo, ma non diagnostico. Mezzo di contrasto nefrotossico.
Risonanza Magnetica	Sensibilità e specificità simili alla TAC. Permette ottima valutazione della compressione biliare da cavernoma. Atossica. Non condizionata dalla conformazione corporea.
Angiografia	Invasiva. Attualmente poco utilizzata per la diagnosi o per una valutazione pre-interventistica. Necessità di puntura arteriosa in pazienti da anticoagulare rapidamente. Mezzo di contrasto nefrotossico.

Tabella 4. EHPVO: diagnosi differenziale

Diagnosi differenziale	Reperti comuni	Commenti
Cirrosi epatica	ipertensione portale	Cirrosi: fegato dismorfico. Eziologia spesso nota. Possono coesistere entrambe le patologie
Ipertensione portale intraepatica non cirrotica (NCPH)	ipertensione portale in assenza di marcato deficit di sintesi epatica	NCPH: alla biopsia venopatia obliterativa portale, fibrosi perisinusoidale, iperplasia nodulare rigenerativa. Trombosi portale in oltre 50% dei casi. Molti fattori eziologici in comune
Neoplasia pancreatica	ingrandimento della testa pancreatica	EHPVO: ingrandimento da presenza di circoli collaterali portali visibili in fase portale dopo m.d.c. (TAC o RMN). La trombosi portale può essere una complicanza del tumore pancreatico
Colangiocarcinoma	Irregolarità del dotto biliare comune. Dilatazione dei dotti biliari intraepatici	Il cavernoma può mimare la presenza di una massa originante dai dotti biliari. Il colangiocarcinoma può invadere il sistema portale. L'enhancement in fase portale dopo m.d.c. è diagnostico. La RMN permette la contemporanea visualizzazione dell'irregolarità dei dotti biliari e dei circoli collaterali
Colecistite acuta	Febbre, dolore addominale, ispessimento parietale della colecisti	Imaging indicativo di EHPVO. La compressione dei dotti biliari da parte del cavernoma può causare ostruzione del cistico e colecistite
Riacutizzazione di malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD)	Febbre, dolore addominale, ispessimento parietale colico, ematochezia	L'EHPVO può essere una complicanza della IBD. L'infarto intestinale venoso può mimare l'IBD per la presenza di edema sub-endoteliale ed ematoma parietale

Quali sono le cause di EHPVO primaria?

- Le cause possono essere sistemiche o locali. Queste ultime, in molti casi, agiscono come fattori precipitanti, in presenza di una o più condizioni protrombotiche misconosciute.
- Le condizioni protrombotiche sistemiche, ereditarie o acquisite, presenti in circa il 60% dei pazienti, sono riportate in Tabella 5.
- I fattori locali, presenti nel 40% dei casi, sono principalmente di tipo infiammatorio (onfalite neonatale, sepsi, pancreatite, colecistite, IBD, diverticolite, ascessi epatici), di chirurgia addominale (splenectomia, colectomia, shunt porto-sistemici, etc.) o traumatici.
- La etiologia è spesso multifattoriale.
- Le cause variano secondo l'età e l'etnia della popolazione studiata. Negli studi condotti su pazienti adulti di paesi occidentali vi è una maggiore prevalenza di trombofilia; nelle casistiche pediatriche, soprattutto asiatiche, prevalgono fattori locali di tipo infiammatorio, risalenti al periodo neonatale. In età pediatrica l'infezione è la causa più comune dell' EHPVO (43-52% dei casi); la pieloflebite settica conseguente a incannulazione della vena ombelicale e l'onfalite sono una causa riconosciuta di EHPVO neonatale (10-26% dei casi). Tuttavia anche in età pediatrica l'infezione da sola raramente determina trombosi della porta in assenza di condizioni protrombotiche favorevoli, soprattutto nella popolazione occidentale.

- Quando la diagnosi di trombosi portale è tardiva, il ruolo di fattori locali identificati anamnesticamente può essere solo presunto.
- Nel 20% dei pazienti con EHPVO non sono riconoscibili fattori causali. E' probabile che la scoperta di nuove condizioni protrombotiche riduca in futuro il numero delle forme classificate come idiopatiche.
- Attualmente, negli adulti, l'EHPVO conseguente a infezione (appendicite suppurativa, colangite, sepsi) è sempre meno frequente nei paesi progrediti, grazie alla antibiosi generalizzata e precoce, ed è in genere associata a batteriemia positiva per *Bacteroides*. La pancreatite acuta è una delle condizioni infiammatorie addominali che più frequentemente causano EHPVO (3-5% dei casi). Spesso la EHPVO è causata da compressione esercitata da una pseudocisti.
- La chirurgia addominale ed i traumi addominali possono causare trombosi come conseguenza di un danno diretto sul sistema portale. Peraltro, molto spesso coesiste una condizione protrombotica latente.

Il percorso diagnostico raccomandato per l'identificazione del/dei fattori causali è riportato in Tabella 6.

BIBLIOGRAFIA

- Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94:1063-1069.
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587-591.
- Valla DC. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19: S204-S211.
- Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49(5):720-724.
- Spanier BW, Frederiks J. Aetiology of extrahepatic portal vein thrombosis. *Gut* 2002;51(5):755-756; discussion 756.
- Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, Dell'Era A, Pappalardo E, Mannucci PM. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-608.
- Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous thrombosis in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:340-346.
- Witte CL, Brewer ML, Witte PH, et al. Protean manifestation of the pleyothrombosis. A review of thirty-four patients. *Ann Surg* 1985;202:191-202.
- Eguhi A, Hazhizume M, Kitano S, Tanoue K, Wada H, Sugimachi K. High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal hypertension. *Arch Surg* 1991;126:752-755.

Tabella 5. EHPVO: Etiologia

Fattore causale	Commenti
Trombofilia acquisita (più fattori/condizioni possono essere presenti contemporaneamente)	
Disordini mieloproliferativi (MPD)	Policitemia Vera, Trombocitemia essenziale, Mielofibrosi idiopatica o MPD non ulteriormente classificabile sono diagnosticabili nel 25-50% dei casi di EHPVO primaria. Incidenza cumulativa di EHPVO in corso di MPD: 1-3%. Più spesso in giovani donne. Possono mancare alterazioni significative all'emocromo (forme occulte) anche per eventuale deficit marziale, aumento del volume plasmatico, ed ipersplenismo secondari all'ipertensione portale
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS)	Presente nel 15% dei casi di EHPVO. Incidenza cumulativa di EHPVO nei pazienti con APS <1%. APS in genere di tipo I (non associata a LES)
Emoglobinuria parossistica notturna (PNH)	Nella PNH la sindrome di Budd-Chiari è molto più frequente della EHPVO
Iperomocisteinemia	Difficile stabilire se preesistente o secondaria alla EHPVO. Non ben studiata nei disordini vascolari epatici
Trombofilia ereditaria	
Fattore V Leiden (FVL)	Responsabile di 3-7% dei casi di EHPVO. Rischio relativo di EHPVO nella mutazione V Leiden è ≈ 3
Mutazione del gene per il Fattore II (G20210A)	Responsabile di 3-22% dei casi di EHPVO. E' la principale condizione protrombotica ereditaria nella EHPVO. Rischio relativo di EHPVO nella mutazione del gene per il fattore II è ≈ 8
Deficit di proteina C	Responsabile di $\approx 5\%$ dei casi di EHPVO (stima probabilmente per eccesso: nella maggioranza dei casi la riduzione dei livelli di proteina C è conseguenza e non causa della EHPVO, per deficit di sintesi acquisito) Rischio relativo di EHPVO nel deficit ereditario di proteina C è ≈ 6
Deficit di proteina S	Responsabile di meno del 5% dei casi di EHPVO. Nella maggior parte dei casi la proteina S è ridotta aspecificamente (come sopra)
Antitrombina	Responsabile di meno del 1% dei casi di EHPVO (come sopra)
Polimorfismo C677T MTHFR (Metil tetraidrofolato reduttasi)	Contribuisce ad aumentare i livelli circolanti di omocisteina. Non è chiaro se nei pazienti con EHPVO la condizione di omozigosi sia più frequente
Fattori di rischio per trombosi	
Contraccettivi orali	Coesiste spesso trombofilia
Gravidanza	Coesiste spesso trombofilia

Quali sono i metodi di indagine più appropriati per la ricerca dei fattori eziologici della EHPVO?

Tabella 6. Fattori causali della EHPVO: indagini raccomandate.

Fattore causale	Indagini raccomandate
Condizioni acquisite	
Emoglobinuria Parossistica Notturna	Citometria di flusso (cellule carenti di CD55 e CD59)
Malattie Mieloproliferative	Biopsia osteomidollare; mutazione JAK2; massa eritrocitaria e eritropoietina sierica dopo correzione di eventuale carenza di Ferro. Ricerca delle colonie eritroidi endogene in caso di negatività delle indagini precedenti
Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi (APS)	Anticardiolipina ELISA; lupus-like anticoagulant (LLAC) anti-Beta2-glicoproteina I
Malattia di Behçet	Valutazione clinica
Rettocolite ulcerosa	Valutazione clinica, colonscopia se indicata in base a segni e sintomi di malattia
Malattia celiaca	Anticorpi antiendomizio, antitransglutaminasi, biopsia duodenale
Iperomocisteinemia	Livelli plasmatici basali di omocisteina
Trombofilia ereditaria	
Antithrombina, proteina C, proteina S	Ratio con F II, V, VII o X dopo correzione per deficit di vitamina K; indagine sui famigliari (raccomandata)
Fattore V Leiden	Resistenza alla proteina C attivata o biologia molecolare per il polimorfismo G1691A
Mutazione del gene del Fattore II (protrombina) (G20210A)	Biologia molecolare per il polimorfismo G20210A

Che relazione c'è tra gravidanza ed EHPVO primaria?

- La gravidanza è associata ad un aumento dei livelli dei procoagulanti naturali e a una ridotta attività fibrinolitica, responsabili di uno stato di ipercoagulabilità.
- Altri fattori di rischio ormonali includono l'assunzione di contraccettivi orali (di qualsiasi generazione) e la terapia ormonale sostitutiva
- Come per i fattori locali, quelli ormonali agiscono generalmente come fattori precipitanti in presenza di una o più condizioni protrombotiche.

BIBLIOGRAFIA

- Yapar EG, Bilge U, Dumanli H, Vural T, Gokmen O. Portal vein thrombosis concomitant with thrombophilia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;68(1-2):213-217.
- Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. J Clin Pathol 2000;53:573-580.
- Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. Gastroenterology 1986;90:807-811.
- Goodrich MA, James EM, Baldus WP, Lomboy CT, Harms RW. Portal vein thrombosis associated with pregnancy. A case report. J Reprod Med 1993;38(12):969-972.

Quali sono le cause di EHPVO secondaria?

- Sono causa di EHPVO secondaria le neoplasie addominali, prevalentemente maligne.
- A una condizione di ipercoagulabilità di base, costituita dall'aumento della concentrazione plasmatica di diversi fattori della coagulazione, comune anche ad altre situazioni (gravidenza e puerperio, assunzione di estrogeni, stati di immobilizzazione post-traumatica o post-chirurgica), si aggiungono cause dirette quali invasione e/o costrizione della vena porta o, meno frequentemente, danni iatrogeni chirurgici sul sistema portale.
- Una condizione protrombotica predisponente non può ovviamente essere esclusa, particolarmente in caso di neoplasia non avanzata o di lesione neoplastica non contigua alla vena porta. La storia naturale della EHPVO in queste condizioni risente più della patologia di base che della EHPVO stessa. Pertanto la ricerca di altre condizioni protrombotiche predisponenti, salvo casi particolari, non è indicata.
- È discutibile considerare la cirrosi epatica quale causa di EHPVO secondaria. L'incidenza di trombosi portale in pazienti cirrotici compensati ed in assenza di epatocarcinoma è relativamente bassa (0.6-5%) e spesso si associa una condizione protrombotica. Al contrario, nei pazienti con cirrosi avanzata, con flusso portale rallentato o stagnante l'incidenza di EHPVO è maggiore (6-10%). In presenza di epatocarcinoma l'incidenza cresce ulteriormente fino al 44%. Il rallentamento del flusso portale è chiaramente un fattore predisponente la trombosi.
- Poiché la EHPVO costituisce una controindicazione (o una grave limitazione) al trapianto di fegato, la terapia anticoagulante può trovare indicazione nei pazienti con EHPVO parziale o completa che rischiano l'esclusione dalla lista di trapianto.

BIBLIOGRAFIA

- Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18:353-372.
- Okuda H, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985;89:279-86.
- Pirisi M, Avellini C, Fabris C. Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study. *J Cancer Res Clin Oncol*.1998;124(7): 398-400.
- Francoz C, Durand F, Sommacale D, Vilgrain V, Denninger MH, Sauvanet A. Incidence of splenic vein thrombosis in candidates for liver transplantation and usefulness of anticoagulant therapy while awaiting for liver transplantation. *Hepatology* 2002; 36:191A.

Perché è rilevante la diagnosi eziologica?

- Una trombosi viscerale (EHPVO o sindrome di Budd-Chiari) è spesso il sintomo di esordio di una malattia mieloproliferativa occulta (Policitemia Vera, Trombocitemia Essenziale, Mielofibrosi idiopatica) o, più per la sindrome di Budd-Chiari, di una Emoglobinuria Parossistica Notturna. In questi casi la diagnosi eziologica è importante per le implicazioni prognostiche della malattia di base e l'eventuale indicazione al trattamento citoriduttivo o a nuove terapie che saranno presto a disposizione (JAK2 inibitori).
- Identificare le condizioni protrombotiche congenite (mutazione della protrombina, Fattore V Leiden) è rilevante per la decisione sulla durata della terapia anticoagulante, soprattutto in presenza di rischio emorragico correlato alla presenza di varici esofago-gastriche.
- L'indicazione allo screening dei familiari è controversa, in generale, a parere della commissione, non indicata, poiché non vi è indicazione alla terapia anticoagulante in soggetti asintomatici por-

tatori di una di queste mutazioni. Riteniamo invece indicato uno screening di trombofilia per figlie o sorelle di soggetti con trombofilia ereditaria che intendano assumere terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi orali; pur in assenza di linee guida al riguardo, riteniamo di sconsigliare queste terapie alle donne portatrici di una condizione protrombotica.

BIBLIOGRAFIA

- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587-591.
- Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94:1063-1069.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865– 871.

La presenza di un fattore causale esclude la ricerca di altri fattori?

Negli ultimi anni è emerso chiaramente che l'EHPVO primaria è una condizione spesso multifattoriale. Pertanto una ricerca completa delle condizioni protrombotiche ereditarie o acquisite è raccomandata anche in presenza di fattori locali precipitanti così come ricercare condizioni locali favorevoli quando una o più condizioni protrombotiche siano state riconosciute.

Uno screening di trombofilia completo permette di riconoscere più di un fattore di rischio in oltre il 40 % dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587-591.
- Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000; **96**: 2364– 2368.

Qual è la terapia raccomandata della EHPVO acuta?

- Non ci sono studi che abbiano confrontato i trattamenti per la EHPVO acuta.
- La terapia delle malattie associate o delle condizioni predisponenti, quando possibile, è sempre indicata.
- Scopi della terapia sono la risoluzione dell'occlusione (che raramente avviene spontaneamente), la prevenzione dell'estensione della trombosi e dell'ischemia o dell'infarto intestinale.
- La terapia anticoagulante, se iniziata subito (e se la diagnosi non è ritardata oltre 24-48 ore dall'insorgenza dei sintomi), può portare alla risoluzione della EHPVO nel 75% dei casi entro 4-6 mesi e prevenire l'infarto intestinale.

Quali anticoagulanti?

- Lo schema abituale prevede eparina (endovenosa o sottocutanea) all'inizio, cui sovrapporre gli anticoagulanti orali quando non siano più previste manovre invasive. Per la maggiore maneggevolezza attualmente si tende a preferire le eparine a basso peso molecolare (LWMH) in sostituzione dell'eparina calcica o dell'eparina in infusione endovenosa. L'efficacia è uguale e non è necessario il monitoraggio dell'aPTT.
- E' stato segnalato un rischio elevato di trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced

Thrombocytopenia - HIT)* non frazionata nei soggetti con trombosi viscerale, soprattutto se con malattia mieloproliferativa e, per questi pazienti, è stato raccomandato l'uso di LWMH. La recente segnalazione di un'incidenza inaspettatamente alta di HIT nelle trombosi viscerali trattate anche solo con eparine a basso peso molecolare suggerisce che anche queste possano non essere un farmaco sicuro, soprattutto quando si sospetti una malattia mieloproliferativa occulta, e che altri farmaci, Lepirudina o Dermatan Solfato possano essere preferibili. Sulla base di queste segnalazioni suggeriamo che la terapia con eparina, preferibilmente a basso peso molecolare, sia monitorata con un controllo almeno settimanale delle piastrine. Una riduzione della conta piastrinica $\geq 50\%$ e al di sotto di $150 \times 10^9/L$ deve far sospettare la comparsa di una HIT. In questo caso la terapia con eparina deve essere immediatamente sospesa e sostituita con Lepirudina (Refludan) o Dermatan Solfato (Mistral). Oltre alla riduzione della conta piastrinica, la diagnosi di HIT richiede la positività del HIT antibody test (PF4-dependant EIA)

* La HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) è una complicanza immuno-mediata della terapia con eparina ed è una condizione di forte rischio tromboembolico, con alta morbilità e mortalità. La sua frequenza è circa 3% nei pazienti trattati con eparina non frazionata e molto minore ($<1:1000$) nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare. È possibile che nei pazienti con trombosi viscerale, particolarmente se con sottostante malattia mieloproliferativa, il rischio di HIT, anche da eparine a basso peso molecolare, sia molto maggiore.

Quanto deve durare la terapia anticoagulante?

- Se non avviene ricanalizzazione entro 6 mesi non è ipotizzabile che avvenga in seguito. Questo è il rationale per raccomandare la terapia anticoagulante per almeno 6 mesi.
- Data la gravità della trombosi e la difficoltà di valutare strumentalmente il rischio di progressione, la maggior parte degli esperti concorda nel raccomandare una anticoagulazione a tempo indeterminato nei pazienti con disordini protrombotici, in quelli con una storia pregressa personale di trombosi venosa profonda o di dolori addominali suggestivi di ischemia intestinale e in quelli con anamnesi familiare significativa per tromboembolismo venoso. Questo approccio, diverso da quello comunemente adottato per le trombosi venose in altre sedi, è giustificato dal rischio che una progressione locale della trombosi porti a conseguenze gravi come l'infarto intestinale, con alta mortalità (20-50%) e grave invalidità nei sopravvissuti. Questa raccomandazione non è evidence-based.
- Nei pazienti senza trombofilia identificabile e senza trombosi estesa, con un fattore precipitante che sia stato possibile rimuovere, o con rischio emorragico aumentato per età avanzata o comorbidità non è possibile una raccomandazione generale sulla prosecuzione o meno della terapia anticoagulante oltre 6 mesi. La decisione va valutata nel singolo caso, ponderando rischi e benefici.

Una volta accertata la trombosi recente va sempre trattata?

La terapia anticoagulante va iniziata immediatamente perché la ricanalizzazione spontanea avviene molto raramente. La terapia anticoagulante può portare alla ricanalizzazione completa nel 75 % dei casi in 4-6 mesi. Anche in caso di trombosi estesa dell'asse spleno-mesenterico-portale la terapia anticoagulante può determinare una ricanalizzazione almeno parziale, in alcuni casi sufficiente a prevenire l'instaurarsi di una ipertensione portale.

La terapia anticoagulante è indicata/efficace nella EHPVO cronica con o senza trombofilia?

- L'uso della terapia anticoagulante nella EHPVO cronica è controverso, per il coesistente rischio emorragico. Tale rischio però è minore, secondo studi retrospettivi, del rischio di soggetti cirrotici con varici esofagee di pari dimensioni.

- Il rischio di sanguinamento e di morte correlata al sanguinamento non è diverso nei pazienti con EHPVO cronica in terapia anticoagulante rispetto a quelli non trattati, purché sottoposti a profilassi (farmacologica e/o endoscopica) del sanguinamento da varici; il rischio di recidiva di trombosi è invece ridotto di circa due terzi.
- Nell'EHPVO cronica (cavernoma portale) con varici esofago-gastriche a rischio di sanguinamento è indicata la profilassi farmacologica del sanguinamento, applicando le linee guida utilizzate per la cirrosi, con Beta-bloccanti non selettivi (nadololo, propranololo) e/o endoscopica (legatura elastica), ma mancano studi su cui basare una raccomandazione evidence-based.
- In base ai pochi studi disponibili, la terapia anticoagulante nei pazienti con EHPVO cronica è indicata se esiste un alto rischio di recidiva di trombosi (trombofilia documentata, anamnesi personale o familiare positiva per pregressi eventi trombotici in altra sede) e un basso rischio emorragico (varici esofagee a basso rischio, assenza di sanguinamenti pregressi o di condizioni che aumentino il rischio di sanguinamento associato alla terapia anticoagulante). Il mancato ricorso all'anticoagulazione, assieme all'identificazione di condizioni di trombofilia, sono i fattori predittivi di recidiva trombotica.
- Nei pazienti con pregressa emorragia gastrointestinale o con varici a rischio che presentino una condizione protrombotica, è raccomandabile iniziare prima un trattamento di profilassi con legatura endoscopica o Beta-bloccanti (propranololo, nadololo). Occorre perseguire una compliance ottimale sia al trattamento profilattico del sanguinamento che alla terapia anticoagulante.
- Il trattamento del cavernoma portale con anticoagulanti in assenza di una condizione protrombotica nota è controverso. In presenza di un fattore precipitante locale che sia stato rimosso probabilmente la terapia anticoagulante non è indicata.
- In caso di sanguinamento, la comparsa di dolore addominale in corso di trattamento con farmaci vasocostrittori può far sospettare una recidiva trombotica (precipitata dal rallentamento del flusso splancnico indotto dalla vasocostrizione). La terapia anticoagulante è controindicata in caso di sanguinamento in atto o recente, ma può essere ripristinata dopo eradicazione delle varici esofagee.

BIBLIOGRAFIA

- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-497
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865- 871.
- Plessier A, Consigny Y, Rautou PE, Boucari R, Bezeaud, A, Boudaoud L, Kiladjian JJ, Brumpt C, Saada V, Condat B, Valla DC and Denninger MH. Budd-chiari syndrome (BCS) and heparin induced thrombocytopenia (HIT). *J Hepatol* 2006; 44, S2: S92
- Fabris FM, Reati R, Dell'Era A, Artoni A, Morelati F, Primignani M High incidence of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in splanchnic vein thrombosis treated with low molecular weight heparin (LMWH). *Dig Liver Dis* 2007; 39 (10): A47
- Janssons U, Greinacher A and Hanrath P. Recombinant hirudin in the treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) type II. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 31S: 362
- Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent Portal or Mesenteric venous thrombosis : increased recognition and frequent recanalisation on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32: 466-470
- Valla DC, Condat B, Lebec D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17: S224-S227

Come seguire il paziente durante il trattamento anticoagulante?

- In assenza di lesioni ischemiche intestinali sono sufficienti una o due settimane per la regressione del dolore addominale. La risposta infiammatoria sistemica si esaurisce più precocemente.
- Nei casi ad evoluzione favorevole, con scomparsa entro 1-2 settimane dei dolori addominali, l'ecografia con studio Color-Doppler a 1, 3 e a 6 mesi è idonea a monitorare la ricanalizzazione portale*.
- La recidiva tardiva dei sintomi deve far sospettare la formazione di stenosi intestinali.
- L'estensione della EHPVO è il principale fattore predittivo di ricanalizzazione. Peraltro ricanalizzazioni, almeno parziali, sono possibili anche in soggetti con EHPVO estesa dell'asse spleno-porto-mesenterico. La pervietà del tronco portale e di uno dei suoi rami principali è sufficiente a prevenire lo sviluppo di ipertensione portale clinicamente significativa.

* Il termine ricanalizzazione portale è ambiguo e spesso usato indifferentemente per indicare il ristabilimento della pervietà del tronco portale (per lisi del trombo), senza ipertensione portale residua, o la progressiva formazione del cavernoma portale, network di collaterali porto-portali epatopeti che ristabilisce, in buona o minor misura, il flusso epatopeto, ma comporta lo sviluppo di ipertensione portale e di varici esofagogastriche o in sede ectopica.

Quali altre terapie possono essere utilizzate nella EHPVO acuta?

- Trombolisi locale o sistemica, e TIPS associata o meno a trombolisi locale, sono terapie possibili, ma mancano studi di confronto di efficacia e di costo-beneficio rispetto alla terapia anticoagulante, che resta la prima scelta. Queste opzioni sono da considerare in caso di persistenza dei sintomi o di progressione della trombosi nonostante terapia anticoagulante. Vedi scheda tecnica 4: TERAPIA ANTICOAGULANTE E TROMBOLISI
- La trombectomia chirurgica non è indicata, perché il rischio di recidiva di trombosi è pressoché certo.
- La laparotomia esplorativa è indicata solo in caso di infarto intestinale, certo o sospetto; la resezione intestinale deve essere limitata, per quanto possibile, per prevenire la sindrome da intestino corto.

BIBLIOGRAFIA

- Henao EA, Bohannon WT, Silva MB Jr. Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1411– 14115.
- Tateishi A, Mitsui H, Oki T, et al. Extensive mesenteric vein and portal vein thrombosis successfully treated by thrombolysis and anticoagulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1429– 1433.
- Liatsos C, Vlachogiannakos J, Patch D, et al. Successful recanalization of portal vein thrombosis before liver transplantation using transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transpl* 2001; 7: 453– 460.
- Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1-9.

Quali sono i fattori di rischio per il sanguinamento delle varici da EHPVO?

- La terapia anticoagulante non sembra influenzare né l'incidenza né la gravità degli episodi emorragici, purché si adotti profilassi del sanguinamento. Non ci sono dati per suggerire la terapia medica con Beta-bloccanti piuttosto che la legatura elastica (o entrambi i trattamenti).
- Fattori predittivi di sanguinamento gastro-intestinale sono: dimensioni delle varici esofago-gastriche ($\geq F2$), emorragia come prima manifestazione di EHPVO, precedenti episodi emorragici, mancata o inadeguata profilassi del sanguinamento.
- La decisione se trattare con terapia anticoagulante un paziente con EHPVO cronica va presa su base individuale, tenendo in considerazione il rischio trombotico (presenza di disturbi protrombotici) in assenza di terapia, il rischio emorragico e la compliance alla terapia anticoagulante e alla terapia profilattica del sanguinamento.

BIBLIOGRAFIA

- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-497

Qual è la prognosi della EHPVO?

- In passato la malattia veniva diagnosticata solo in fase avanzata e la mortalità per sanguinamento era elevata.
- Casistiche recenti indicano una prognosi relativamente buona. Il tasso di mortalità a cinque anni è circa del 10%. Il miglioramento della prognosi dipende dalla migliore gestione dell'ipertensione portale, dalla diagnosi ed anticoagulazione precoci, dalla più frequente individuazione e cura delle sottostanti condizioni protrombotiche. L'anticoagulazione non sembra aumentare significativamente il rischio emorragico e riduce il rischio di recidive trombotiche.
- La maggior parte dei decessi si verifica in soggetti di età superiore a 60 anni. Metà dei decessi sono dovuti a cause indipendenti dall'EHPVO.
- Sono possibili quattro principali complicanze:
 1. in fase precoce, l'infarto intestinale è la complicanza più grave con una mortalità del 20-50% anche quando venga rimosso il tratto di intestino necrotico;
 2. in fase cronica (cavernoma), la complicanza più frequente è il sanguinamento gastro-intestinale (incidenza, in pazienti non trattati, di circa 25 casi ogni 100 pazienti l'anno);
 3. altri eventi trombotici (in assenza di anticoagulazione l'incidenza è di circa 6.5 casi ogni 100 pazienti l'anno) e infarto splenico e/o mesenterico (in assenza di anticoagulazione l'incidenza è di circa 5 casi ogni 100 pazienti l'anno);
 4. biliopatia portale, cioè compressione delle vie biliari extra-epatiche da parte dei collaterali veno-venosi che costituiscono il cavernoma portale (secondo alcune serie l'incidenza è di circa 2.5 casi ogni 100 pazienti l'anno).
- Non esistono studi che valutino la prognosi di pazienti con EHPVO sottoposti a shunt portosistemico chirurgico o TIPS.

BIBLIOGRAFIA

- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120: 490-497.

- Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB, Van Uum SHM, Van Nieuwkerk C, Adang RP, Chamuleau R, Van Hattum J, Vleggaar, FP, Hansen BE, Rosendaal FR, Van Hoek B. Extrahepatic portal vein thrombosis : aetiology and determinants of survival. Gut 2001;49: 720-724.
- Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hilaire S, Valla D. Recent Portal or Mesenteric venous thrombosis : increased recognition and frequent recanalisation on anticoagulant therapy. Hepatology 2000;32: 466-470.
- Sobhonslidsuk A, Reddy R. Portal vein thrombosis : a concise review. The American Journal of Gastroenterology 2002;97: 535-541.
- Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension : 40 years' experience with portal-systemic shunt. J Am Coll Surg 2002;194: 717-728.
- Rivitz SM, Geller SC, Hahn C, Waltman AC. Treatment of acute mesenteric venous thrombosis with transjugular intramesenteric urokinase infusion. J Vasc Interv Radiol 1995;6: 219-223.
- Grendell JH, Ockner RK. Mesenteric venous thrombosis. Gastroenterology 1982;82: 358-372.
- Harward TRS, Green D, Bergan JJ, Rizzo RJ, Yao JST. Mesenteric venous thrombosis. J Vasc Surg 1989;9: 328-333.

Qual è la storia naturale di un paziente con emorragia da varici da EHPVO cronica?

- L'emorragia varici esofago-gastriche e l'ipersplenismo sono la più frequente presentazione in pazienti con EHPVO cronica. L'incidenza di sanguinamento in assenza di profilassi farmacologica e/o endoscopica, è di 25 casi ogni 100 pazienti l'anno.
- L'incidenza di recidive emorragiche a lungo termine dopo eradicazione endoscopica è bassa.
- La storia naturale dei soggetti con EHPVO può essere condizionata dalla gravità della condizione protrombotica predisponente. In particolare, Emoglobinuria Parossistica Notturna, Mielofibrosi idiopatica e Policitemia vera possono condizionare la prognosi a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P, Gatta A. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients. J Hepatol 1992;15:299-303
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterology 2001;120:490-497

Indicazioni, modalità ed efficacia della terapia del sanguinamento acuto delle varici da EHPVO.

- Gli studi sulla gestione dell'emorragia acuta da varici esofagee o gastriche in corso di EHPVO sono pochi; pertanto, pur in assenza di linee-guida vengono proposte le raccomandazioni elaborate per i pazienti cirrotici.
- L'insorgenza di dolore addominale durante la somministrazione di farmaci vasocostrittori, nell'ambito del trattamento dell'emorragia digestiva, deve far sospettare recidiva o progressione di trombosi nel sistema venoso portale in conseguenza della riduzione del flusso portale.

BIBLIOGRAFIA

- de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43: 167-76.
- Vleggaar FP, van Buuren HR, Schalm SW. Endoscopic sclerotherapy for bleeding oesophagogastric varices secondary to extrahepatic portal vein obstruction in an adult Caucasian population. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10: 81-85
- Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Endoscopic ligation compared with sclero therapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal vein obstruction. Hepatology 2002;36: 666-672
- Sarin SK, Agarawal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. Semin Liver Dis 2002;22: 43-58.

E' utile e quando è indicata la terapia derivativa?

- Sia gli shunt chirurgici tradizionali che quelli selettivi sono stati impiegati per la terapia dell'ostruzione della vena porta extra-epatica.
- Il posizionamento di una TIPS non è controindicato in pazienti con cavernoma portale, in presenza di collaterali intraepatici di calibro sufficiente, ma spesso non è tecnicamente possibile.
- La TIPS è possibile nella EHPVO recente, consentendo la ricanalizzazione e promuovendo un flusso ad alta portata che, in associazione all'anticoagulazione, previene la recidiva trombotica locale. Questo approccio aggressivo trova indicazione specialmente nei casi di EHPVO progressiva e/o associata a sintomi di ischemia intestinale.
- La terapia derivativa chirurgica o la TIPS sono indicate in casi di fallimento della terapia medica ed endoscopica del sanguinamento (ripetuti eventi emorragici da varici esofago-gastriche o da varici in sede ectopica (presenti nel 27-40%), non raggiungibile o non trattabile endoscopicamente), in caso di biliopatia portale refrattaria al trattamento endoscopico, di grave ipersplenismo sintomatico*, in condizioni complesse nelle quali si associno più complicanze legate alla EHPVO o quando il paziente richieda un trattamento potenzialmente risolutivo in una unica soluzione.

* l'efficace posizionamento di una TIPS può non correggere l'ipersplenismo

BIBLIOGRAFIA

- Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767-775.
- Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis - new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1-9.

Qual è la prevalenza e la storia naturale della colestasi associata a EHPVO cronica ?

- Il termine biliopatia portale definisce alterazioni delle vie biliari intra e/o extra-epatiche associate o meno a coinvolgimento della colecisti in pazienti con EHPVO cronica. Queste includono compressioni sulle vie biliari extra-epatiche da collaterali venosi paracoledocici, stenosi circoscritte delle vie biliari extra-epatiche, dislocazione delle vie biliari con conseguenti angolature, alternarsi di restringimenti e dilatazioni dei dotti ed irregolarità di parete. Il dotto epatico sinistro è più frequentemente e più gravemente coinvolto.
- La biliopatia portale è molto studiata in India, dove la prevalenza, per ragioni non conosciute, è molto maggiore che nei paesi occidentali, e alterazioni delle vie biliari diagnosticate con tecniche di imaging sono presenti in oltre 80% dei pazienti; tuttavia solo il 5% dei casi presenterà sintomi quali dolore addominale, ittero e/o febbre nel follow-up.
- Allo stato attuale non esistono sufficienti prove a supporto dell'evolutivezza della biliopatia portale. Sono riportate complicanze quali colangiti, cirrosi biliare secondaria, calcolosi coledocica, emobilia, ipoalbuminemia.

BIBLIOGRAFIA

- Sarin SK, Bhatia V, Makwane U. Portal biliopathy in extra hepatic portal vein obstruction. *Indian J Gastroenterol* 1992;15:299-333.
- Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007;56:1001-1008.
- Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1086-1092.

- Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58.
- Nagi B, Kochhar R, Bhasin D, Singh K. Cholangiopathy in extrahepatic portal venous obstruction. Radiological appearances. *Acta Radiol* 2000;41:612-615.

Qual è la terapia della biliopatia portale?

- Nessuna terapia è raccomandata in caso di biliopatia portale asintomatica (assenza di ittero o prurito). La Colangio-RMN è indicata per la diagnosi.
- Nei pazienti sintomatici l'ERCP è indicata con finalità terapeutiche, per il trattamento delle stenosi coledociche e/o della coledocolitiasi. Il trattamento delle coledocolitiasi prevede la sfinterotomia ed estrazione del calcolo (attenzione ad eventuali collaterali venosi ampullari e juxta-ampullari). La stenosi della via biliare comune può essere risolta con stent preceduto o meno da dilatazione.
- In caso di insuccesso o di complicanze emorragiche è indicata terapia derivativa chirurgica o, se tecnicamente possibile, TIPS.
- In caso di fallimento anche della terapia derivativa è indicato intervento di epatico-digiuno-stomia.

BIBLIOGRAFIA

- Chaudhary A, Dhar P, Sarin SK, Sachdev A, Agarwal AK, Vij JC, Broor SL. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management. *Br J Surg* 1998;85:326-329.
- Vibert E, Azoulay D, Aloia T, Pascal G, Veilhan LA, Adam R, Samuel D, Castaing D. Therapeutic strategies in symptomatic portal biliopathy. *Ann Surg* 2007;246:97-104.
- Koshy A. "Medical treatment of portal biliopathy". *J Clin Gastroenterol* 2006;40:453-454.

SINDROME DI BUDD-CHIARI

Definizione

La sindrome di Budd-Chiari (BCS) è una condizione determinata dall'ostacolo all'efflusso venoso epatico in qualsiasi tratto compreso tra vene epatiche minori* e atrio destro (Tabella 1) e caratterizzata dalle manifestazioni che ne seguono, indipendentemente dalla causa che determina tale ostacolo¹.

In base a questa definizione vengono escluse due condizioni che differiscono per fisiopatologia e clinica: scompenso cardiaco destro e sindrome veno-occlusiva.

* Secondo altri autori l'interessamento delle sole vene centrolobulari e sublobulari è un criterio diagnostico di malattia veno-occlusiva (VOD). La distinzione nosologica tra BCS delle vene epatiche minori e VOD è controversa. La trombosi delle vene epatiche maggiori può ricanalizzarsi dando, alle tecniche di imaging eseguite successivamente, un aspetto di normalità. La diagnosi in questi casi è difficile, ma la biopsia può distinguere la BCS delle piccole vene dalla VOD in base al coinvolgimento di vene di calibro > 300 µm. Il termine VOD è meglio usato per la ostruzione delle piccole vene epatiche nel contesto di una esposizione a sostanze tossiche. Recentemente, la migliore comprensione della patogenesi del danno sinusoidale ha indotto a proporre il termine "sindrome da ostruzione sinusoidale" al posto di VOD. Questa proposta non è condivisa unanimemente.

Classificazione

La sindrome di Budd-Chiari è classificata come primaria, in presenza di patologia venosa primitiva (trombotica o infiammatoria), o secondaria, se l'ostruzione venosa è causata da compressione o invasione da materiale non vascolare (tumori primitivi o secondari, ascessi o cisti). In questi casi la trombosi può essere una manifestazione subentrante. Questa distinzione è rilevante per la gestione clinica.

Tabella 1. Definizione dei livelli di ostacolo all'efflusso venoso epatico²

Sede	Definizione
Vene epatiche minori*	Vene non visualizzabili mediante angiografia o alla ecografia, tra cui vene centrolobulari, intercalate, e interlobulari.
Vene epatiche maggiori	Vene visualizzabili angiograficamente ed alla ecografia: comprendono i rami segmentali delle vene epatiche.
Vena Cava Inferiore (IVC) intra-epatica	Tratto di IVC compreso tra il lobo epatico destro ed il lobo caudato fino all'ostio delle vene epatiche.
IVC sovra-epatica	Tratto di IVC compreso tra l'ostio cavale delle vene epatiche e l'atrio destro.

BIBLIOGRAFIA

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371
2. Ludwig J, Hashimoto E, McGill D, Heerden Jv. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990;65:51-55

Eziologia

Un elenco delle principali cause per la BCS primaria o secondaria è presentato in Tabella 2.

- Nella **BCS primaria** l'ostruzione all'efflusso venoso è causata da una lesione primitiva della parete del vaso o da una trombosi primitiva. Questa occlusione può evidenziarsi come una stenosi fibrotica, più o meno estesa, come un trombo vero e proprio o come un trombo sovrapposto ad una stenosi. Una breve occlusione può essere così sottile da apparire come una membrana. Nella maggior parte dei pazienti affetti da BCS primaria (oltre il 75%), indipendentemente dall'aspetto dell'ostruzione, è possibile dimostrare la presenza di uno o più fattori eziologici protrombotici.
- Nella **BCS secondaria** l'ostruzione all'efflusso venoso è causata dall'invasione vascolare da parte di un tumore maligno o dalla compressione (senza invasione) esercitata da una lesione occupante spazio. Poiché una lesione non infiammatoria, benigna, è raramente responsabile di BCS, in assenza di altri fattori predisponenti, nel caso si verifichi è indicata la ricerca di condizioni protrombotiche coesistenti.

Tabella 2. Fattori causali per la Sindrome di Budd-Chiari (BCS)

Fattore causale	Commenti
BCS Primaria (più fattori/condizioni possono essere presenti contemporaneamente nel 25% dei casi di BCS)	
Trombofilia acquisita	
Disordini mieloproliferativi (MPD)	Policitemia Vera, Trombocitemia essenziale, Mielofibrosi idiopatica o MPD non ulteriormente classificabile sono diagnosticabili nel 25-50% dei casi di BCS primaria. Incidenza cumulativa di BCS in corso di MPD: 1-5%. Più spesso in giovani donne. Possono mancare alterazioni significative all'emocromo (forme occulte) anche per eventuale deficit marziale, aumento del volume plasmatico, ed ipersplenismo secondari alla ipertensione portale
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS)	Presente nel 15-20% dei casi di BCS primaria. Incidenza cumulativa di BCS nei pazienti con APS <1%. APS in genere di tipo I
Emoglobinuria parossistica notturna (PNH)	Responsabile di \approx 5% dei casi di BCS primaria. Incidenza cumulativa di BCS nei soggetti con PNH > 50%. Spesso trombosi solo alle vene epatiche minori, paucisintomatica.
Malattia di Behçet	Responsabile di \approx 3% dei casi di BCS. Incidenza cumulativa di BCS in soggetti con malattia di Behçet è \approx 3%. Per lo più colpisce giovani maschi, spesso sotto forma di trombosi della IVC.
Malattie gastro-intestinali	Colite ulcerosa e malattia celiaca sono possibili cause di BCS
Malattie granulomatose	Coinvolgimento granulomatoso delle piccole vene epatiche. Da definire l'eventuale relazione con la sarcoidosi
Sindrome ipereosinofila	Pochi casi riportati, talvolta associate alla sindrome del 5q minus
Iperomocisteinemia	Non completamente studiato in soggetti con BCS
Aumento dei livelli di fattore VIII	Non completamente studiato in soggetti con BCS. Le malattie croniche di fegato, qualunque sia l'eziologia, si associano ad aumentati livelli di Fattore VIII

Trombofilia ereditaria	
Fattore V Leiden (FVL)	Responsabile di \simeq 25% dei casi di BCS. Rischio relativo di BCS in soggetti con FVL \simeq 10
Mutazione del gene per il Fattore II (G20210A)	Responsabile di \simeq 5% dei casi di BCS. Rischio relativo di BCS nei soggetti con mutazione del gene per il Fattore II è \simeq 2
Deficit di proteina C	Responsabile di \simeq 15% dei casi di BCS (stima probabilmente per eccesso: nella maggioranza dei casi la riduzione dei livelli di proteina C è conseguenza e non causa della BCS, per insufficienza epatica acquisita o deficit di vitamina K) Rischio relativo di BCS nel deficit congenito di proteina C è \simeq 6.
Deficit di proteina S	Responsabile di meno del 5% dei casi di BCS. Nella maggior parte dei casi la proteina S è ridotta aspecificamente (come sopra)
Antitrombina	Responsabile di meno del 5% dei casi di BCS
Polimorfismo C677T MTHFR (Metil tetraidrofolato reduttasi)	Contribuisce ad aumentare i livelli circolanti di omocisteina. Non è chiaro se nei pazienti con BCS la condizione di omozigosi sia più frequente
Lipoproteina (a)	Non indagata nei pazienti affetti da BCS
Fattori di rischio per trombosi	
Contraccettivi orali	Contraccettivi di prima e seconda generazione aumentano il rischio di BCS. I dati relative a farmaci di generazioni successive sono scarsi. Coesiste spesso trombofilia
Gravidanza	La BCS può svilupparsi durante la gestazione o nel post-partum. Coesiste spesso trombofilia, specialmente Fattore V Leiden
BCS secondaria	
Invasione del lume delle vene epatiche o del IVC sovra-epatica	
Tumori maligni	Carcinoma epatocellulare, Adenocarcinoma renale, Nefroblastoma, Adenocarcinoma surrenale, Leiomiomasarcoma della IVC o delle vene epatiche, Mixoma atriale destro che può estendersi fino ad occludere il lume vasale all'ostio delle vene epatiche in IVC. Alcune metastasi epatiche possono invadere diffusamente i sinusoidi epatici e le piccole vene epatiche
Malattie parassitarie	L'echinococco multiloculare può invadere le vene epatiche comportandosi come un tumore maligno
Compressione da lesioni occupanti spazio	
Malattia policistica del fegato	Può presentarsi anche dopo epatectomia per torsione del fegato residuo attorno alle vene epatiche
Iperplasia nodulare focale	Se localizzata in prossimità dell'ostio delle vene epatiche. Da non confondere con l'iperplasia nodulare focale che può insorgere in soggetti con BCS di lunga durata
Ascessi epatici amebici o batterici	La risposta infiammatoria sistemica può favorire la trombosi
Ematoma intra-epatico	Post-traumatico, associato a rottura diaframmatica

Perché è rilevante la diagnosi eziologica?

- Data la frequente coesistenza di diversi fattori etiologici, una ricerca completa dei fattori di rischio, ereditari o acquisiti, è sempre indicata nella BCS primaria. Tuttavia, non è noto se acquisire queste informazioni sia rilevante ai fini della gestione clinica e della prognosi della BCS.
- L'identificazione dei disordini protrombotici acquisiti (malattie mieloproliferative croniche, emoglobinuria parossistica notturna, malattia di Behçet) può migliorarne la gestione clinica, sia attraverso il precoce riconoscimento di altre complicanze trombotiche, sia con l'utilizzo di eventuali terapie citoriduttive (più efficaci se iniziate precocemente), o più specifiche (farmaci JAK2 inibitori saranno presto disponibili).
- La conoscenza della condizione/i predisponente la BCS (e della sua prognosi) è rilevante ai fini della indicazione al trapianto di fegato.

È indicato lo screening di trombofilia ereditaria nei famigliari?

- L'utilità dell'identificazione di una trombofilia ereditaria nei famigliari sani è controversa, perché il riscontro di una condizione protrombotica in un soggetto asintomatico non costituisce comunque indicazione alla terapia anticoagulante.
- Pur in assenza di linee-guida riteniamo che lo screening sia indicato per le figlie o sorelle che abbiano indicazione alla terapia ormonale sostitutiva o con contraccettivi orali e che, nel caso di positività allo screening queste terapie debbano essere sconsigliate.

La presenza di un fattore causale esclude la ricerca di altri fattori?

La prevalenza di fattori di rischio multipli (fino al 25% dei pazienti) è un argomento a sostegno della multifattorialità della malattia. Questo argomento è alla base della raccomandazione di uno screening completo delle condizioni protrombotiche ereditarie od acquisite in tutti i pazienti con BCS primaria.

Qual è la importanza di fattori precipitanti addominali?

Diversamente dalla trombosi portale, in cui un fattore precipitante locale è presente nel 40% dei casi, la coesistenza di un fattore locale precipitante è dimostrata molto raramente nella BCS.

Quali sintomi devono indurre a sospettare la possibilità di una BCS?

Una sindrome di Budd-Chiari dovrebbe essere sospettata in caso di:

- Ascite, dolore addominale ed epatomegalia insorti simultaneamente
- Epatopatia cronica con ascite intrattabile che contrasti con alterazione lieve dei test di funzione epatica
- Edemi agli arti inferiori, alterazione dei test epatici, presenza di circoli collaterali toraco-addominali (sospettare occlusione della vena cava intra-epatica o sovra-epatica)
- Epatopatia in presenza di noti disordini protrombotici
- Insufficienza epatica acuta con epatomegalia e ascite
- Epatopatia cronica da causa non spiegata

Le principali manifestazioni cliniche e le alterazioni di laboratorio della BCS sono presentate in Tabella 3 e 4.

Lo spettro di variabilità della presentazione clinica è molto ampio, dall'assenza di segni e sintomi alla insufficienza epatica fulminante, attraverso forme acute con decorso rapidamente progressivo di

giorni o poche settimane verso l'insufficienza epatica e l'encefalopatia, o più lenta progressione (mesi) prima della diagnosi. L'assenza di sintomi è associata alla presenza di collaterali venosi intraepatici d'ampio calibro. Le forme asintomatiche possono essere scoperte in modo fortuito in corso d'accertamenti di imaging eseguiti per ragioni non correlate o per alterazioni lievi dei test epatici. La coesistenza di ostruzione della vena porta è frequente nei pazienti con presentazione acuta o fulminante. Le manifestazioni cliniche possono essere stabili o caratterizzate da esacerbazioni e remissioni. Sono state proposte varie classificazioni in base alla presentazione clinica (fulminante, acuta, subacuta e cronica), ma con diverse definizioni per i vari tipi di presentazione e, con una eccezione, senza poter dimostrare una correlazione con la prognosi.

Tabella 3. Manifestazioni cliniche della BCS

Manifestazioni	Commenti
Dolore addominale	Frequente. Episodi pregressi spesso trascurati.
Febbre	Frequente. Può suggerire erroneamente una patologia colecistica.
Deperimento organico	Infrequente all'esordio. Espressione di malattia avanzata.
Epatomegalia	Molto frequente, globale e in particolare del lobo caudato che causa compressione cavale. Nelle forme croniche spesso ipertrofia di un lobo ed ipotrofia degli altri.
Epatalgia	Molto frequente.
Splenomegalia	Frequente. Solo in parte spiegabile dalla esistenza di una malattia mieloproliferativa
Ascite	Molto frequente. Lieve o grave, transitoria o persistente, responsiva o refrattaria ai diuretici. Contenuto proteico spesso > 3g/dL.
Ittero	Raro all'esordio, espressione di malattia avanzata.
Encefalopatia epatica	Rara all'esordio, espressione di malattia avanzata.
Edemi agli arti inferiori, collaterali toraco-addominali	In caso d'ostruzione della vena cava intra- o sovra-epatica.

Tabella 4. Caratteristiche di laboratorio nella BCS

Aumento transaminasi	Lieve (x 1-5 ULN) nella maggioranza dei pazienti. Raramente, specialmente nelle forme fulminanti (fino a 100 x ULN).
Aumento bilirubina	Più spesso lieve. Rapidamente progressivo nelle forme fulminanti.
Allungamento del tempo di protrombina	Di regola moderato. Molto aumentato nella forma fulminante.
Diminuzione della albumina	Di regola moderata.
Incremento creatinina	Frequente. Suggerisce sindrome epato-renale.

BIBLIOGRAFIA

- Ludwig J, Hashimoto E, McGill D, Heerden Jv. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990;65:51-55
- Denninger MH, Chait Y, Casadevall N et al. Cause of portal or hepatic vein thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591
- Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 1998;27:488-496
- Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger MH, Durand F, Belghiti J, Valla D, Degott C. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003;37:510-519
- Mahmoud AEA, Helmy AS, Billingham S, Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:485-489
- Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371
- Langlet P, Escolano S, Valla D et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501

Quali sono gli accertamenti indicati per la diagnosi eziologica della BCS?

I fattori etiologici nella BCS e nella EHPVO sono in buona parte gli stessi. Per ragioni ignote alcuni sono più spesso causa di BCS (sindrome di Behçet, Fattore V Leiden, PNH), altri di EHPVO (mutazione del gene del Fattore II). I fattori etiologici e le indagini raccomandate per la loro ricerca sono presentati in Tabella 5.

Tabella 5. Fattori causali della BCS. Indagini raccomandate.

Fattore causale	Indagini raccomandate
Tumori e lesioni occupanti spazio	Ecografia-Doppler, Risonanza Magnetica, TC
Condizioni acquisite	
Emoglobinuria Parossistica Notturna	Citometria di flusso (cellule carenti di CD55 e CD59)
Malattie Mieloproliferative	Biopsia osteomidollare; mutazione JAK2; massa eritrocitaria e eritropoietina sierica dopo correzione di eventuale carenza di Ferro. Ricerca delle colonie eritroidi endogene in caso di negatività delle indagini precedenti
Sindrome Anticorpi antifosfolipidi (APS)	Anticardiolipina ELISA; lupus anticoagulant (LLAC) anti-Beta2 glicoproteina I
Behcet's	Valutazione clinica
Rettocolite ulcerosa	Valutazione clinica, colonscopia se indicata in base a segni e sintomi di malattia
Celiachia	Anticorpi antiendomio, antigliadina, antitransglutaminasi, biopsia duodenale
Iperomocisteinemia	Livelli plasmatici basali
Trombofilia ereditaria	
Antithrombina, proteina C, proteina S	Indagine sui famigliari. Se non possibile, Ratio con F II, V, VII o X dopo correzione per deficit di vitamina K
Fattore V Leiden	Resistenza alla proteina C attivata o biologia molecolare per il polimorfismo G1691A
Mutazione del gene del Fattore II (protrombina) (G20210A)	Biologia molecolare per il polimorfismo G20210A

Quali sono i vantaggi e i limiti delle metodiche di immagine per la diagnosi di BCS?

- Le metodiche di immagine per lo studio delle vene epatiche sono: Eco-Doppler, risonanza magnetica, tomografia computerizzata e venografia.
- Reperti diagnostici sono la dimostrazione di flusso alterato nelle vene epatiche, vene epatiche o IVC ostruite, collaterali venosi intra-epatici o sotto-capsulari. I principali reperti ottenibili con le diverse metodiche di immagine sono riportati nella Tabella 6.
- In molti casi, l'Eco-Doppler è sufficiente se eseguita da un operatore esperto e a conoscenza del quadro clinico.
- Quando esistono limiti tecnici all'esecuzione dell'ultrasonografia Doppler o quando questa non dimostri reperti diagnostici, la tomografia computerizzata o preferibilmente la risonanza magnetica, rappresentano esami di seconda linea. Solo raramente la combinazione di queste metodiche di immagine non porta ad una definizione diagnostica.
- La diagnosi può essere dubbia per lo più in presenza di cirrosi epatica.
- L'esame diagnostico di terza linea è la venografia eseguita con cateterismo retrogrado delle vene epatiche. La venografia è utile nel definire l'estensione dell'ostruzione e, in particolare, per confermare stenosi brevi delle vene epatiche, trattabili con angioplastica \pm stent). Durante il cateterismo retrogrado possono essere eseguite misurazioni di pressione e può essere eseguita una biopsia epatica trans-venosa che può fornire dati utili a confermare la diagnosi di BCS o aiutare ad escludere altre condizioni quali malattia veno-occlusiva (VOD) o cirrosi da altre cause. La diagnostica differenziale è riportata nella Tabella 7.

Qual è la sensibilità delle metodiche di immagine nella diagnosi della BCS?

Pur in assenza di studi formali si ritiene che:

- L'accuratezza diagnostica dell'ecografia con Doppler è superiore al 75 % in presenza di un operatore esperto ed informato del quesito diagnostico.
- L'accuratezza diagnostica della TC e della Risonanza Magnetica è superiore all' 85%, particolarmente se vengono utilizzate apparecchiature di nuova generazione (TC multistrato, ricostruzioni vascolari).
- L'accuratezza diagnostica della venografia + biopsia transgiugulare è assoluta.
- Vantaggi e limiti delle metodiche di imaging per la diagnosi di BCS sono presentati nella **SCHE-DA TECNICA 2**.

Tabella 6. Utilità delle metodiche impiegate per la diagnosi di BCS

Procedura	Commenti
Eco-Doppler	Alta sensibilità per flusso assente o invertito nelle vene epatiche maggiori e nel visualizzare grossi collaterali. La mancata visualizzazione o la tortuosità delle vene epatiche non è specifica e può suggerire la presenza di alterazioni parenchimali (fibrosi e nodularità). Permette la visualizzazione della vena porta (trombosi, flusso stagnante o invertito), la misura delle dimensioni della milza e la visualizzazione di collaterali porto-sistemici. L'indagine è limitata dalla conformazione corporea del paziente ed è operatore dipendente.
Risonanza magnetica (angio-MR)	Sensibilità e specificità elevate con apparecchi di nuova generazione. Utile nella dimostrazione di collaterali venosi e per lo studio della IVC. L'enhancement non omogeneo del parenchima dopo mdc. paramagnetico è suggestivo, ma non diagnostico. Permette la dimostrazione di alcune alterazioni parenchimali (infarto parenchimale, iperplasia nodulare focale). Non nefrotossica. Non influenzata dalla conformazione corporea del paziente. Non operatore dipendente.
Tomografia computerizzata	Scarsa sensibilità nello studio delle vene epatiche, ma buona con TC multistrato e ricostruzioni vascolari. L'enhancement non omogeneo del parenchima dopo iniezione di mdc. è suggestivo, ma non diagnostico. Mdc nefrotossico.
Flebografia delle vene epatiche e vena cava inferiore	Venografia con accesso giugulare o femorale è il gold-standard per definire l'ostacolato efflusso, visualizzare collaterali veno-venosi e aspetto parenchimografico a ragnatela (spider web; piccoli vasi venosi contrastati a partenza dalla punta del catetere in posizione bloccata). Può essere impossibile cateterizzare le vene epatiche, ma è diagnostico. Mdc nefrotossico.
Biopsia epatica	Meglio se realizzata contestualmente al cateterismo per via trans-venosa. Se è escluso lo scompenso cardiaco, la presenza di congestione, necrosi o fibrosi centrolobulari è diagnostica per BCS. Alterazioni istologiche distribuite in modo disomogeneo (possibili errori/variabilità di campionamento). Necessaria per la BCS delle vene epatiche minori. In genere non indicata/necessaria nella BCS classica. La biopsia epatica trans-capsulare controindica la trombolisi.

Tabella 7. Diagnostica differenziale

Diagnosi differenziale	Reperti comuni con la BCS	Reperti diversi rispetto alla BCS
Scompenso cardiaco congestizio	Epatomegalia dolente. Ascite ricca in proteine. Aumento degli spazi sinusoidali. Fibrosi centrolobulare.	Vene epatiche maggiori e IVC dilatate. Elevata pressione venosa centrale.
Ischemia epatica	Elevata ipertransaminasemia a rapida regressione. Necrosi centrolobulare non infiammatoria.	Non ascite né epatomegalia. Vene epatiche maggiori ed IVC pervie. Storia di shock.
Epatite acuta	Test epatici alterati. Encefalopatia epatica (se presente).	Minima falda ascitica. Markers virali o storia d'assunzione di farmaci epatotossici.
Colecistite acuta	Febbre, dolore addominale. ispessimento della parete colecistica.	Vene epatiche maggiori ed IVC pervie.

Ascite tubercolare	Ascite ricca in proteine	Fegato non necessariamente coinvolto. Granulomi peritoneali.
Carcinosi peritoneale	Ascite ricca in proteine	Cellule tumorali maligne nel liquido ascitico. Storia di neoplasia.
Metastasi epatiche diffuse	Epatomegalia dolente. Ascite. Test epatici alterati. Aspetto non omogeneo del fegato. Sinusoidi congesti.	Vene epatiche maggiori ed IVC pervie. Cellule maligne che infiltrano i sinusoidi epatici e le piccole vene epatiche.
Malattia epatica terminale di qualsiasi natura	Epatopatia scompensata. Vene epatiche irregolari o non visualizzabili. Cirrosi o fibrosi avanzata e diffusa.	Non ampliamento degli spazi sinusoidali.
Malattia veno-occlusiva	Ascite, epatomegalia, test epatici alterati. Necrosi e ampliamento degli spazi sinusoidali nella zona centrolobulare. Ispezzimento delle piccole vene epatiche.	Vene epatiche maggiori ed IVC pervie. Storia recente di chemio/radioterapia. Esposizione ad alcaloidi pirizzolidinici (tea di erbe, grano contaminato, senecio)

Quali sono gli approcci terapeutici che possono essere utilizzati nella BCS?

Il trattamento della sindrome di Budd-Chiari ha tre obiettivi: la risoluzione o stabilizzazione dell'occlusione delle vene epatiche e/o della cava, il controllo delle manifestazioni cliniche e/o delle complicanze la cura, ove possibile, delle cause predisponenti

- Oltre al trattamento, se possibile, della causa o cause predisponenti, tutti i pazienti devono ricevere terapia anticoagulante (mancano studi controllati, ma i dati disponibili da studi retrospettivi indicano un netto miglioramento della sopravvivenza dal 1985, anno d'inizio della somministrazione generalizzata della terapia anticoagulante).
- Oltre alla terapia anticoagulante, altre terapie per ristabilire l'efflusso venoso epatico sono la trombolisi (locale o sistemica), l'angioplastica (con o senza stent), la TIPS o, in caso di fallimento di questa, lo shunt chirurgico.
- Per le complicanze dell'ipertensione portale (ascite, sanguinamento da varici gastro-esofagee, encefalopatia epatica, sindrome epatorenale), in mancanza di studi clinici, si consiglia di seguire gli stessi trattamenti in uso nei pazienti cirrotici.
- Un precedente sanguinamento gastro-intestinale non è una controindicazione alla terapia anticoagulante, purché il paziente riceva trattamento profilattico (Beta-bloccanti e/o legatura elastica).
- In caso di manifestazioni refrattarie alla terapia (ascite refrattaria o di difficile controllo, sanguinamento recidivante) o di progressiva insufficienza epatica è indicata la TIPS. Dati recenti di uno studio multicentrico europeo indicano che la TIPS è in grado di stabilizzare o migliorare le condizioni cliniche e la prognosi, senza necessità di ricorrere al trapianto, particolarmente nei pazienti ad alto rischio secondo lo score di Rotterdam. (vedi paragrafo **Prognosi**). Questo suggerisce che la TIPS abbia indicazioni più allargate non limitate alle complicanze dell'ipertensione portale refrattarie alle terapie convenzionali.
- Il trapianto di fegato è indicato in caso di progressione dell'insufficienza epatica nonostante la detensione dell'ipertensione portale ottenuta con angioplastica ± stent o TIPS.

BIBLIOGRAFIA

- Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-371.
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.
- Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508.
- Campbell DA, Rolles K, Jamieson N, O'Grady J, Wight D, et al. Hepatic transplantation with perioperative and long term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:511-518.
- Barrault C, Plessier A, Valla D, Condat B. Non surgical treatment of Budd-Chiari syndrome: a review. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:40-49.
- Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Goergii A, Borst HG, Pichlmayr R. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995;21:1337-1344.
- Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-884.
- Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime M, Zappa M, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44: 1308-1316.
- Valla DC. Prognosis in Budd-Chiari syndrome after re-establishing hepatic venous drainage. *Gut* 2006; 55:761-763.

Indicazioni e modalità di angioplastica ± stenting

- L'angioplastica percutanea è la procedura di scelta per i pazienti con ostruzione breve delle vene epatiche o della cava inferiore. La coesistenza di trombosi portale non è una controindicazione. Sono riportati alti tassi di successo tecnico (prossimi al 90%) in casi selezionati in base ad imaging dimostrativo di stenosi breve.
- L'angioplastica ha un tasso di complicanze gravi molto ridotto e, quando efficace, ristabilisce l'efflusso epatico in modo fisiologico, senza compromettere il flusso portale e sinusoidale, a differenza degli shunt chirurgici o della TIPS, che ristabiliscono l'efflusso epatico, ma shuntano il flusso portale dai sinusoidi.
- La re-ostruzione, immediata o tardiva, da re-trombosi o re-stenosi è suscettibile di ritrattamento. La tecnica non compromette la possibilità di eseguire uno shunt porto-sistemico (TIPS o chirurgico) o un trapianto epatico, purché lo stent sia posizionato correttamente.
- La terapia anticoagulante va ripresa immediatamente dopo la procedura (vedi **SCHEDE TECNICHE 4**).
- Anche se l'efficacia sembra buona, non vi sono sufficienti informazioni a lungo termine né studi controllati. L'inizio immediato e la prosecuzione long-term della terapia anticoagulante sono importanti per la pervietà a lungo termine dell'angioplastica +/- stent.
- L'angioplastica chirurgica è oggi indicata raramente. La cosiddetta anastomosi epato-atriale (intervento di Senning), il cui razionale è quello di resecare un cilindro di parenchima epatico asportando la parte terminale occlusa delle vene epatiche, è stata sostituita dalle tecniche di angioplastica e/o stent.
- Per gli aspetti tecnici vedere la **SCHEDE TECNICHE 5**.

BIBLIOGRAFIA

- Valla D, Hadengue A, el Younsi M, Azar N, Zeitoun G, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814-819.
- Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-884.
- Zhang CQ, Fu LN, Xu L, Zhang GQ, Jia T, et al. Long-term effect of stent placement in 115 patients with Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterology* 2003;9:2587-2591.

Indicazioni e modalità della TIPS

- La TIPS è uno shunt porto-cavale realizzato all'interno del fegato con tecnica di radiologia interventistica. Poiché è meno invasiva di uno shunt chirurgico ha minore morbilità e mortalità anche in pazienti critici^{1,2}. Inoltre la TIPS drena il flusso portale nel tratto sovraepatico della vena cava inferiore evitando gli effetti della compressione esercitata dal lobo caudato sulla cava intraepatica. Entrambi questi fattori rappresentano un vantaggio potenziale della TIPS sulla chirurgia derivativa nel trattamento della BCS.
- L'applicazione di una TIPS in un paziente con BCS è stata eseguita per la prima volta nel 1993³. Report successivi hanno incluso piccoli gruppi di pazienti con outcome favorevole a breve termine o con TIPS eseguita come ponte al trapianto⁴⁻¹². L'impatto a lungo termine della TIPS è stato valutato più recentemente, dimostrando una notevole efficacia nel ridurre l'ipertensione portale, migliorare la funzione epatica, ridurre i livelli di transaminasi, controllare l'ascite e, globalmente, migliorare la prognosi nei pazienti con BCS grave¹³. Questi dati sono stati confermati da uno studio multicentrico europeo in corso di pubblicazione¹⁴ che indicano come la TIPS sia in grado di stabilizzare o migliorare le condizioni cliniche e la prognosi, senza necessità di ricorrere al trapianto, particolarmente nei pazienti ad alto rischio secondo lo score di Rotterdam. Questo suggerisce che la TIPS abbia indicazioni più allargate non limitate alle complicanze dell'ipertensione portale refrattarie alle terapie convenzionali e possa essere considerata un trattamento definitivo che previene la necessità del trapianto nel medio/lungo termine¹⁵⁻¹⁸.
- Nei pazienti trattati con TIPS la probabilità di rimanere vivi e senza ascite a 5 anni è simile ai pazienti con forme lievi di BCS che non richiedano trattamento derivativo^{13,15}.
- Il posizionamento di una TIPS nei pazienti con BCS richiede alcune modifiche rispetto alla tecnica standard a causa della trombosi delle vene epatiche che rende la procedura più difficile¹⁹. In molti casi è possibile posizionare il catetere nell'abbozzo di vena epatica residuo e, preferibilmente sotto guida ecografia, dirigere l'ago attraverso il parenchima verso il ramo destro intraepatico della vena porta. Altre volte non è possibile incannulare la vena epatica ed è necessaria la puntura diretta dalla IVC intraepatica verso il ramo destro della porta. In mani esperte la TIPS può essere posizionata in più del 90% dei casi¹³. La trombosi precoce dello stent, dopo poche ore, non è infrequente in assenza di terapia anticoagulante, perciò è raccomandato di iniziare l'infusione d'eparina appena eseguita la puntura della vena porta¹³.
- La disfunzione della TIPS è il principale svantaggio, indipendentemente dalla terapia anticoagulante: il tasso di stenosi od occlusione varia dal 70 a 87% a un anno^{13,20-23}. La stenosi può essere trattata con angioplastica o re-stenting. Come per la cirrosi epatica, l'uso di stent ricoperti con politetrafluoroetilene (PTFE) riduce nettamente il tasso di disfunzioni tardive dello stent^{16-18,20}.
- In alcuni casi, nonostante la disfunzione della TIPS, i pazienti restano asintomatici senza recidiva d'ipertensione portale clinicamente significativa²⁴. In questi casi si osserva all'ecografia il pro-

gressivo sviluppo di un network di collaterali intra ed extraepatici che consentono un adeguato outflow epatico nonostante la disfunzione/occlusione della TIPS¹³. Simili osservazioni sono possibili anche in pazienti trattati con shunt chirurgico, dopo occlusione dello shunt^{21,22}. Conferma queste osservazioni anche la dimostrazione che pazienti con forme asintomatiche di BCS hanno più spesso grossi collaterali venosi intra ed extraepatici rispetto ai pazienti sintomatici²⁴.

- La coesistenza di trombosi portale è un'indicazione aggiuntiva al trattamento con TIPS²⁵⁻³⁰. Questo perché la mortalità, per il doppio danno ischemico, è molto elevata e il posizionamento di TIPS, se possibile (è richiesta la pervietà dei rami portali intraepatici), può ripristinare il flusso, risolvere la trombosi portale e decongestionare il fegato. Il rapido deterioramento della funzione epatica, l'importante citolisi e l'insufficienza renale sono una indicazione alla TIPS urgente.
- Per gli aspetti tecnici vedi **SCHEDA TECNICA 6**.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver* 1998;18(2):73-89.
2. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114(6):1296-1303.
3. Ochs A, Sellinger M, Haag K, Noldge G, Herbst EW, Walter E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1993;8(2):217-225.
4. Ganger DR, Klapman JB, McDonald V, Matalon TA, Kaur S, Rosenblate H et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis: review of indications and problems. *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):603-608.
5. Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998;102(4):929-931.
6. Michl P, Bilzer M, Waggenshauser T, Gulberg V, Rau HG, Reiser M et al. Successful treatment of chronic Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2000;32(3):516-520.
7. Peltzer MY, Ring EJ, LaBerge JM, Haskal ZJ, Radosevich PM, Gordon RL. Treatment of Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4(2):263-267.
8. Ryu RK, Durham JD, Krysl J, Shrestha R, Shrestha R, Everson GT et al. Role of TIPS as a bridge to hepatic transplantation in Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10(6):799-805.
9. Shrestha R, Durham JD, Wachs M, Bilir BM, Kam I, Trouillot T et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to transplantation in fulminant hepatic failure due to Budd-Chiari syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2304-2306.
10. Strunk HM, Textor J, Brensing KA, Schild HH. Acute Budd-Chiari syndrome: treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20(4):311-313.
11. Uhl MD, Roth DB, Riely CA. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for Budd-Chiari syndrome. *Dig Dis Sci* 1996;41(7):1494-1499.
12. Yamada K, Nakamura K, Ogawa K, Kuroki S, Yamashita A, Morimoto A et al. A case of Budd-Chiari syndrome successfully treated by transcatheter recanalization of the right hepatic vein and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radiat Med* 1999;17(1):85-89.
13. Perello A, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Suarez Y, Moitinho E, Cervantes F et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology* 2002;35(1):132-139.
14. Raffa S, Heydtmann M, Plessier A, Murad SD, Fabris F, et al. Treatment of Budd Chiari Syndrome with TIPS. Long-term results in 124 patients and evaluation of prognostic factors. *Journal of Hepatology* 2007;46(S):36-37 - abstract
15. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508
16. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878-884.
17. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime M, Zappa M, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44: 1308-1316.

18. Valla DC. Prognosis in Budd-Chiari syndrome after re-establishing hepatic venous drainage. *Gut* 2006; 55:761-763.
19. Saxon RR, Keller FS. Technical aspects of accessing the portal vein during the TIPS procedure. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8(5):733-744.
20. Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;40:1197-202.
21. Blokzijl H, de Knecht RJ. Long-term effect of treatment of acute Budd-Chiari syndrome with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 2002;35(6):1551-1552.
22. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001;233(4):522-527.
23. Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Schoder M, Thurnher S, Ba-Ssalamah A, Angermayr B et al. Repeat interventions for maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt function in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(2):193-199.
24. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994;106(4):1042-1047.
25. Mahmoud AE, Helmy AS, Billingham L, Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous system thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(5):485-489.
26. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83-90.
27. Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Marelli L, Shusang V, Patch D, Burroughs AK. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS), the preferred therapeutic option for Budd Chiari syndrome associated with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2163-2164.
28. Senzolo M, Cholongitas EC, Patch D, Burroughs AK. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(4):182-190.
29. Verma A, Sharma G, Mohan S, Saraswat VA, Baijal SS. TIPS can be lifesaving in acute liver failure associated with portal vein and inferior vena cava thrombosis in a case of Budd Chiari syndrome due to protein S deficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 (in press).
30. Opitz T, Buchwald AB, Lorf T, Awuah D, Ramadori G, Nolte W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) as rescue therapy for complete Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Z Gastroenterol* 2003;41(5):413-418.

Shunt chirurgici

- Il razionale degli shunt chirurgici è convertire la vena porta in una via di efflusso dal fegato¹. Gli studi pubblicati²⁻¹⁴ sono retrospettivi e forniscono dati insufficienti su criteri di selezione, proporzione di pazienti non candidati alla chirurgia, trattamento delle condizioni protrombotiche e follow-up a lungo termine. Nella maggior parte degli studi i pazienti erano trattati direttamente con shunt chirurgico (probabile bias di selezione: pazienti più gravi hanno maggiori probabilità di essere trattati chirurgicamente o anche pazienti con prognosi favorevole senza intervento chirurgico sono stati operati). Perciò da questi studi non è possibile ottenere informazioni conclusive.
- E' dimostrato che la congestione epatica viene risolta dalla decompressione chirurgica del fegato, ma è controverso se questi interventi possano far regredire la fibrosi^{15,16}.
- E' probabile, ma non dimostrato, che la decompressione del fegato, anche se non in grado di far regredire la fibrosi, possa prevenire la progressione a cirrosi.
- Occorre anche considerare i possibili effetti negativi della deprivazione del flusso portale, vale a dire la possibile insufficienza epatica post-shunt. Questo possibile inconveniente degli shunt porto-sistemici chirurgici è verosimilmente meno importante nei casi in cui, per la gravità dell'ostruzione, il flusso portale sia già invertito. Queste considerazioni si applicano anche alla TIPS.

Shunt Mesocavale (MCS) o portocavale latero-laterale

- Questi shunt possono essere eseguiti se la vena porta e la vena mesenterica sono pervie. L'MCS (classico con H graft o a "configurazione C")¹⁷ è in genere preferibile perché tecnicamente più facile se il lobo caudato è ipertrofico¹²⁻¹⁶. Non vi sono studi comparativi, ma l'MCS è ritenuto più vantaggioso in caso di successivo trapianto epatico perché permette la decompressione della circolazione splancnica in fase anepatica e può essere legato facilmente alla fine del trapianto.
- Si possono usare diversi tipi di graft: vena giugulare autologa, Dacron o politetrafluoroetilene (Gore®). Non vi sono studi comparativi tra i diversi graft, ma una revisione della letteratura suggerisce che i graft di Dacron siano associati ad una maggiore incidenza di trombosi rispetto a quelli da vena autologa o Gore^{6;18-21}. Non vi sono dati sul calibro ottimale del graft (probabilmente, maggiori le dimensioni, minore il rischio di trombosi). Nei pazienti con BCS e shunt chirurgici, che hanno quasi sempre condizioni protrombotiche predisponenti, la trombosi dello shunt nel follow-up è frequente (32% in una recente casistica)⁷ e associata ad alta morbilità e mortalità (sopravvivenza attuariale a 5 anni 38% vs 87% in pazienti senza trombosi). La trombosi dello shunt può estendersi all'asse venoso portale, precludendo il trapianto. Nella maggior parte delle casistiche non è però chiaro se si utilizzava la terapia anticoagulante nel postoperatorio e, se sì, quanto dopo l'intervento questa veniva iniziata.
- Non è chiaro l'impatto dello shunt portosistemico sulla sopravvivenza. Il tasso di mortalità degli shunt portosistemici è del 25-30% e la trombosi dello shunt avviene fino al 25% dei casi nel periodo post-operatorio. I pazienti con malattia grave hanno il maggior beneficio potenziale, ma la mortalità operatoria in questi pazienti ad alto rischio può sopravanzare i benefici della chirurgia derivativa. I fattori che predicono la sopravvivenza dopo l'intervento sono gli stessi che predicano la sopravvivenza nei pazienti non operati. I pazienti che sopravvivono all'intervento e non sviluppano trombosi hanno un'eccellente qualità di vita. La persistenza della pervietà dello shunt è il principale indicatore prognostico a lungo termine²⁸.
- Il solo studio clinico che ha cercato di dimostrare l'impatto degli shunt chirurgici sulla sopravvivenza dopo correzione per i fattori prognostici non ha dimostrato un effetto favorevole²². Dopo correzione per questi fattori prognostici non è possibile dimostrare un significativo impatto degli shunt porto sistemici chirurgici sulla sopravvivenza globale.

Altri tipi di Shunt Chirurgico in caso di ostruzione della vena cava

- L'ostruzione completa della cava o un suo estremo assottigliamento precludono la possibilità di uno shunt portocava latero-laterale o mesocava. In questa situazione sono stati proposti altri approcci chirurgici: shunt meso-atriale^{2,17} (suggerito come molto utile, ma ha un alto rischio di trombosi, alta mortalità/morbilità e non decomprime la vena cava). Il gruppo di Orloff ha recentemente introdotto una procedura in due tempi. In un primo tempo si esegue uno shunt cavo-atriale per decomprimere la vena cava e, successivamente, uno shunt porto-cava latero-laterale classico o uno shunt mesocavale¹⁵. Con l'avvento delle tecniche di radiologia operativa è emerso un terzo approccio, che consiste nel posizionamento di uno stent metallico per ricanalizzare la IVC, seguito da uno shunt porto-cava latero-laterale classico o mesocavale²³⁻²⁷. Nessuna di queste procedure è stata confrontata in studi clinici randomizzati.
- Non vi è accordo sul migliore approccio chirurgico in pazienti con compressione, ma senza completa ostruzione della IVC. Per alcuni la compressione solo raramente impedisce l'esecuzione dello shunt portocavale latero-laterale convenzionale che può essere eseguito anche in pazienti con elevata pressione nella IVC^{12,15,18,20}; altri raccomandano di misurare la pressione della cava

inferiore sotto l'ostio delle vene epatiche e asseriscono che una pressione > 20 mmHg o un gradiente tra IVC e atrio > 15 mmHg o una riduzione di diametro della IVC > 75% siano predittivi di disfunzione dello shunt^{17,24}.

- La compressione sulla IVC intraepatica non è costituisce un problema per il posizionamento di una TIPS.

BIBLIOGRAFIA

1. Orloff MJ, Johansen KH. Treatment of Budd-Chiari syndrome by side-to-side portacaval shunt: experimental and clinical results. *Ann Surg* 1978;188(4):494-512.
2. Emre A, Kalayci G, Ozden I, Bilge O, Acarli K, Kaymakoglu S et al. Mesoatrial shunt in Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg* 2000;179(4):304-308.
3. Olzinski AT, Sanyal AJ. Treating Budd-Chiari Syndrome: making rational choices from a myriad of options. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(2):155-161.
4. Shah SR, Narayanan TS, Nagral SS, Mathur SK. Surgical management of the Budd-Chiari syndrome: early experience. *Indian J Gastroenterol* 1999;18(2):60-62.
5. Chawla Y, Sinha SK. Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18(2):57-59.
6. Pisani-Ceretti A, Intra M, Prestipino F, Ballarini C, Cordovana A, Santambrogio R et al. Surgical and radiologic treatment of primary Budd-Chiari syndrome. *World J Surg* 1998;22(1):48-53.
7. Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994; 115(3):276-281.
8. Shill M, Henderson JM, Tavill AS. The Budd-Chiari syndrome revisited. *Gastroenterologist* 1994; 2(1):27-38.
9. Hobbs KE. Budd-Chiari syndrome—transplant, meso-atrial shunt or combined portocaval shunt with cavo-atrial shunt. *HPB Surg* 1993;6(4):331-333.
10. Orloff MJ, Orloff MS, Daily PO. Long-term results of treatment of Budd-Chiari syndrome with portal decompression. *Arch Surg* 1992; 127(10):1182-1187.
11. Shaked A, Goldstein RM, Klintmalm GB, Drazan K, Husberg B, Busuttill RW. Portosystemic shunt versus orthotopic liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174(6):453-459.
12. Bismuth H, Sherlock DJ. Portasystemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1991;214(5):581-589.
13. Henderson JM, Warren WD, Millikan WJ, Jr., Galloway JR, Kawasaki S, Stahl RL et al. Surgical options, hematologic evaluation, and pathologic changes in Budd-Chiari syndrome. *Am J Surg* 1990; 159(1):41-48.
14. Franco D, Vons C, Lecompte Y, Nuzzo G, Smadja C. Portoatrial shunt in Budd-Chiari syndrome. *Surgery* 1986;99(3):378-380.
15. Orloff MJ, Daily PO, Orloff SL, Girard B, Orloff MS. A 27-year experience with surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 2000;232(3):340-352.
16. Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, Cameron JL, Maddrey WC. Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)* 1982;61(4):199-218.
17. Klein AS, Sitzmann JV, Coleman J, Herlong FH, Cameron JL. Current management of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990;212(2):144-149.
18. Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171(1):176-180.
19. Fisher NC, McCafferty I, Dolapci M, Wali M, Buckels JAC, Olliff SP et al. Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting. *Gut* 1999;44(4):568-574.
20. Vons C, Smadja C, Boursstyn E, Szekely AM, Bonnet P, Franco D. Results of portal systemic shunts in Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1986;203(4):366-370.
21. Gillams A, Dick R, Platts A, Irving D, Hobbs K. Dilatation of the inferior vena cava using an expandable metal stent in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1991;13(2):149-151.
22. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30(1):84-89.
23. Oldhafer KJ, Frerker M, Prokop M, Lang H, Boker K, Pichlmayr R. Two-step procedure in Budd-Chiari syndrome with severe intrahepatic vena cava stenosis: vena cava stenting and portocaval shunt. *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1165-1166.

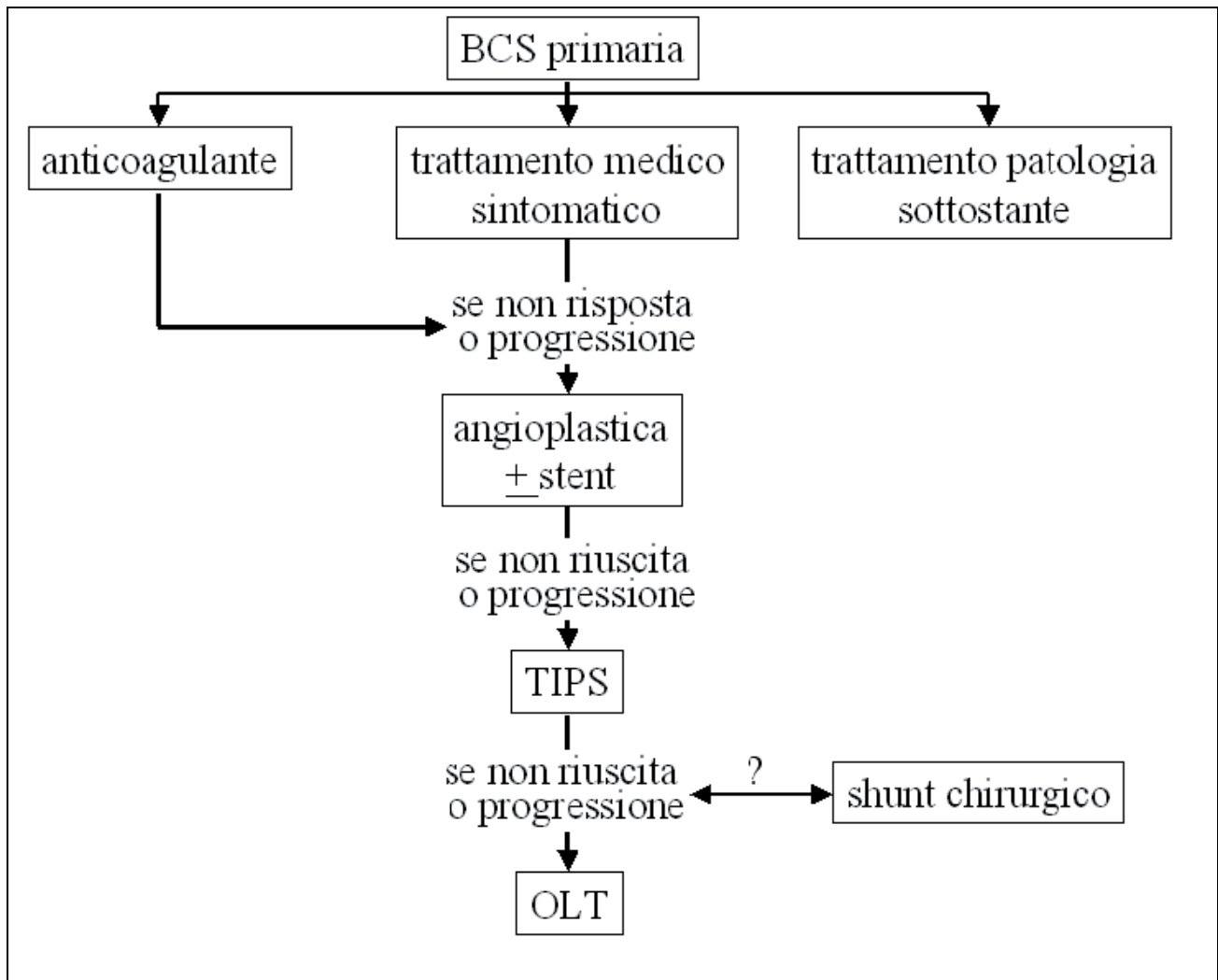
24. Slakey DP, Klein AS, Venbrux AC, Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001;233(4):522-527.
25. Millikan WJ, Jr., Henderson JM, Sewell CW, Guyton RA, Potts JR, III, Cranford CA, Jr. et al. Approach to the spectrum of Budd-Chiari syndrome: which patients require portal decompression? *Am J Surg* 1985;149(1):167-176.
26. Klein AS Management of Budd-Chiari Syndrome. *Liver Transpl* 2006;12:S23-S28
27. Singhal D, de Castro S, Goyal N et al. Current role of portosystemic shunt surgery in the management of hepatic venous outflow obstruction. *Dig Surg* 2006;23:358-369
28. Bachet JB, Condat B, Hagège H, Plessier A, Consigny Y, Belghiti J, Valla D. Long-term portosystemic shunt patency as a determinant of outcome in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2007;46:60-68

Qual è la corretta sequenza delle terapie per la sindrome di Budd-Chiari?

Un algoritmo terapeutico è proposto in Figura 1. La sua applicazione può garantire una sopravvivenza superiore a 80% a 10 anni in pazienti con vena porta pervia. Trascorso questo tempo, la prognosi delle patologie causali può entrare in competizione con quella della BCS. Nei pazienti con trombosi portale completa cui non può essere offerto il trapianto o lo shunt porto-sistemico la prognosi rimane molto grave. In centri di riferimento con avanzata esperienza possono essere considerate procedure chirurgiche pionieristiche quali tentativi di ricanalizzazione della vena porta, o trapianto utilizzando la vena mesenterica da connettere alla vena porta del donatore, o trapianto con trasposizione della vena cava inferiore del ricevente alla vena porta del donatore. La mortalità e morbidità associate a queste procedure sono attualmente troppo elevate per formulare raccomandazioni rispetto a queste indicazioni.:

- Terapie invasive sono indicate solo nei pazienti sintomatici
- Quando possibile, la ricanalizzazione deve essere considerato il trattamento di prima scelta nei pazienti sintomatici
- A causa del rischio potenziale, la trombolisi dovrebbe essere proposta solo a pazienti con manifestazioni cliniche gravi ed in rapido deterioramento
- Il posizionamento di una TIPS è raccomandato quando la terapia medica sia poco efficace nel controllo dei sintomi e nel caso che l'angioplastica +/- stenting non sia stata efficace o possibile
- Il fallimento del posizionamento di una TIPS è una indicazione allo shunt chirurgico o, per pazienti con malattia avanzata, al trapianto epatico
- Il trapianto epatico è indicato in pazienti con malattia epatica avanzata o non migliorati dopo TIPS, o in pazienti con BCS fulminante. Il trapianto epatico può non essere possibile in caso di trombosi portale completa

Figura 1. Algoritmo terapeutico per la sindrome di Budd-Chiari.



Qual è il follow-up raccomandato nella BCS?

È necessario un follow-up ravvicinato, anche in assenza di apparenti necessità cliniche, per cogliere in tempo segni di progressione della malattia. A scopo esemplificativo proponiamo controlli clinici, di laboratorio ed eventualmente strumentali (eco-doppler) secondo il seguente schema a partire dalla diagnosi:

- ogni settimana per il primo mese
- ogni mese per i successivi tre mesi
- ogni tre mesi per il primo anno
- ogni sei mesi per i successivi anni

Prognosi

La storia naturale della BCS nei pazienti diagnosticati con moderne tecniche d'immagine è poco conosciuta. In studi precedenti, quando la malattia era riconosciuta solo in fase avanzata, la mortalità nel primo anno raggiungeva il 60% nei pazienti non trattati.

Le complicanze maggiori sono il sanguinamento gastroenterico correlato all'ipertensione portale; l'ascite, spesso refrattaria al trattamento diuretico per insufficienza renale indotta dai diuretici; il deperimento organico, spesso associato alle ripetute paracentesi. La progressione verso la "end-stage liver disease" può essere lenta o rapida, o può essere precipitata da riacutizzazioni. In alcuni pazienti, tuttavia, le esacerbazioni acute possono evolvere verso una parziale o completa remissione. Il carcinoma epatocellulare può presentarsi, ma questa complicanza è rara nei paesi occidentali. In molti pazienti con il tempo si formano noduli epatici multipli, simili all'iperplasia nodulare focale. Nei limiti di studi con follow-up non esteso, non sembra che questi noduli siano responsabili di complicanze significative. Nel complesso è difficile predire il corso naturale della malattia nel paziente individuale.

Nei pazienti trattati, la prognosi è molto migliorata nelle ultime due decadi. La diagnosi precoce ed un migliore trattamento spiegano questo trend favorevole. I tassi di sopravvivenza attuale a 10 anni sono superiori al 75% in centri specializzati. La maggior parte della mortalità avviene nei primi 12-24 mesi dalla presentazione clinica. Tuttora la prognosi è molto variabile da caso a caso.

I fattori prognostici attualmente identificati comprendono età, score di Child-Pugh o sue componenti e funzione renale. Altri potenziali fattori prognostici che richiedono conferma includono il flusso portale e la presentazione iniziale. L'istologia epatica non sembra avere valore prognostico indipendente. L'impatto prognostico delle condizioni protrombotiche predisponenti non è noto, ma nessuna di esse, ad eccezione forse della emoglobinuria parossistica notturna, deve costituire una preclusione all'accesso a tutte le possibilità terapeutiche.

Quali sono i fattori prognostici nei pazienti con BCS?

- Negli anni '80, molti autori hanno sostenuto la superiorità dello shunt chirurgico sul trattamento medico¹⁻⁶. Tuttavia, negli studi in cui i pazienti sottoposti a shunt erano confrontati con i pazienti trattati con terapia medica non vi erano differenze significative per la sopravvivenza né vi era correzione per i fattori prognostici^{1,3}. La mortalità globale nei pazienti con BCS era molto variabile nei diversi studi (15-50%) e la mortalità perioperatoria era elevata (15-50% a un anno). Numerosi fattori confondenti limitano l'interpretazione della prognosi dei pazienti con BCS trattati con shunt chirurgico: carenza di indagini e trattamento delle condizioni predisponenti, mancata considerazione delle caratteristiche preoperatorie, inclusione nella maggior parte degli studi di pazienti trattati con differenti tipi di shunt, inclusi i porto-atriali o i meso-atriali, con possibile prognosi peggiore²⁻¹¹, inclusione in alcuni studi di pazienti con BCS secondaria a causa neoplastica.
- Negli anni 90, alcuni fattori prognostici (grado di insufficienza epatica, insufficienza renale acuta, istologia) sono stati identificati in piccoli studi, utilizzando la sola analisi univariata⁸⁻¹¹. Uno di questi ha mostrato che l'associazione della BCS con la trombosi portale era predittiva di prognosi negativa¹².
- Recentemente due studi retrospettivi hanno valutato i fattori prognostici della BCS utilizzando l'analisi multivariata. La prognosi dei pazienti trattati con terapia medica o con shunt chirurgico (solo shunt portocava o mesocava) è stata confrontata dopo correzione per i fattori prognostici^{13,14} in pazienti consecutivi con BCS non associata a neoplasia. Nel primo studio età, score di Child-Pugh, risposta dell'ascite ai diuretici e creatinina avevano valore prognostico indipendente e pote-

vano essere combinati in un indice prognostico “Clichy index”. Nel secondo studio, su un gruppo indipendente di pazienti, i caratteri istologici di danno acuto su cronico (tipo III, in opposizione a tipo I, danno solo acuto, o tipo II, danno solo cronico) sono stati riconosciuti come fattore prognostico aggiuntivo (New Clichy index). Comunque il valore prognostico dei caratteri istopatologici rimane controverso e necessita ulteriore valutazione. Fibrosi e cirrosi sono state associate ad una prognosi negativa alla analisi univariata^{11,15}, ma non hanno valore prognostico indipendente alla analisi multivariata¹³. Pertanto le scelte terapeutiche non devono basarsi sulle caratteristiche istopatologiche¹⁶.

Dal 1985 si è osservato un miglioramento della prognosi della BCS per ogni livello di gravità di malattia e indipendentemente dal trattamento utilizzato, medico o chirurgico¹³. Tale miglioramento, recentemente confermato¹⁴, con sopravvivenza attuariale del 91, 82% e 74% rispettivamente a 1, 5 e 10 anni è verosimilmente in rapporto all’uso generalizzato e precoce della terapia anticoagulante. L’ultimo studio¹⁷ che ha valutato i fattori prognostici di sopravvivenza nella BCS primaria ha analizzato 237 pazienti consecutivi con BCS diagnosticata tra il 1984 e il 2001. Encefalopatia, ascite, tempo di protrombina e bilirubina sono stati selezionati come fattori prognostici indipendenti che, combinati in uno score prognostico (Rotterdam score), sono in grado di identificare tre classi di pazienti: classe I, a prognosi buona, con sopravvivenza a 5 anni 89% (95% CI, 79%-99%); classe II, a prognosi intermedia, con sopravvivenza a 5 anni 74% (95% CI, 65%-83%); classe III, a prognosi grave, con sopravvivenza a 5 anni 42% (95% CI, 28%-56%). Inoltre gli Autori hanno valutato l’effetto sulla sopravvivenza degli shunt chirurgici, identificando un miglioramento della sopravvivenza grazie allo shunt solo nei pazienti in classe II.

Score prognostici nella BCS

- **Zeitoun et al.**¹³

0.75 ascite score* + 0.28 Pugh score + 0.037 età + 0.0036 creatinina

- **Langlet et al.**¹⁴

0.95 ascite score (1,2 o 3) + 0.35 Pugh score + 0.047 età + 0.0045 creatinina (mmol/L) + 2.2 forma “acuta su cronica” – 0.26

- **Murad et al.**^{17§}

1.27 encefalopatia (0 o 1) ** + 1.04 ascite (0 o 1)** + 0.72 prothrombin (INR) + 0.004 bilirubina (mmol/L)

* score ascite: 1 assente senza diuretici, 2 assente con diuretici, 3 refrattaria

§ classe I: score <1.1; classe II: score 1.1-1.5; classe III: score > 1.5

** 0 assente, 1 presente

BIBLIOGRAFIA

- Orloff MJ, Johansen K. Treatment of Budd-Chiari syndrome by side-to-side porta-caval shunt: experimental and clinical results. *Ann Surg* 1978;188:194-210.
- Wang Z, Zhu Y, Wang S, Pu L, Du Y, Zhang H et al. Recognition and management of Budd-Chiari syndrome: report of one hundred cases. *J Vasc Surg* 1989;10:149-156.
- Ahn S, Yellin A, Sheng F, Colona J, Goldstein L et al. Selective surgical therapy of the Budd-Chiari syndrome provides superior survivor rates than conservative medical management. *J Vasc Surg* 1987;5:28-37.

- Klein A, Sitzmann J, Coleman J, Herlong F, Cameron J. Current management of Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990;212:144-149.
- Kholi V, Pande GK, Dev V, Reddy KS, Kaul U et al. Management of hepatic venous outflow obstruction. *Lancet* 1993;342:718-722.
- Franco D et Bourstyn E. Résultats des dérivations porto-systémiques dans le traitement du syndrome de Budd-Chiari. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:720-724.
- Langlet Ph, Valla D. Is surgical porto-systemic shunt the treatment of choice in Budd-Chiari syndrome. *Acta gastroenterol Belg* 2002;65:155-60.
- Hemming A W, Langer B, Greig P, Taylor B R, Adams Ret al. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-181.
- Shaked A, Goldstein R M, Klintmalm G B, Drazan K, Husberg B et al. Portosystemic shunt versus orthotopic liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Surg Gyn Obstet* 1992;174:453-459.
- Bismuth H, Sherlock D. Porto-systemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1991;214:581-589.
- Zeitoun G, Esteves-Lima L, Boudet MJ, Hay JM, Parmentier G, et al. Association of preoperative acute renal failure and fibrosis on liver biopsies in Budd-Chiari syndrome is a severe prognostic factor in shunted patients. Proceedings of the second international symposium on Budd-Chiari syndrome. Kyoto, Japan, october 7-9,1991:1ipa-4 (abstract).
- Mahmoud A, Helmy A, Billingham L, Elias E. Poor prognosis and limited therapeutic options in patients with Budd-Chiari syndrome and portal venous thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:485-9.
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi et al. Outcome of Budd-Chiari Syndrome. A Multivariate Analysis of Factors Related to Survival Including Surgical Portosystemic Shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.
- Langlet Ph, Escollano S, Valla D, Zeitoun DC, Deinie C et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2003;39:496-501.
- Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fékété F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western Countries. *Surgery* 1994; 115:276-281.
- Tang TJ, Batts KP, de Groen PC, Van Hoek B, Haagsma EB et al. The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2001;35:338-43.
- Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500-508.

Quando é indicato il trapianto di fegato?

Il trapianto di fegato non é il trattamento di prima scelta per la BCS, ma deve essere considerato nelle seguenti situazioni:

- fulminant hepatitis like-syndrome (molto rara)
- dopo fallimento di TIPS o angioplastica +/- stent in pazienti con malattia acuta e progressivo deterioramento della funzione epatica
- dopo fallimento di TIPS o shunt chirurgico in pazienti con malattia cronica, ascite e progressivo deterioramento clinico
- quando la funzione epatica appaia troppo compromessa per permettere interventi decompressivi (TIPS o chirurgia)

Quali sono i risultati del trapianto di fegato ?

In base al European Transplant Liver Registry (ELTR), dal 1988 al 1999 sono stati eseguiti 295 trapianti per BCS per forme fulminanti o rapidamente progressive, o per forme croniche dopo fallimento delle terapie convenzionali. I dati, raccolti da un questionario inviato a tutti i centri europei noti per avere trapiantato casi di BCS, sono relativi a 248 pazienti (70% femmine, 30% maschi, età media 36 anni). La sopravvivenza è stata 76%, 72% e 68% a 1, 5 e 10 anni. Il 77% della mortalità si è verificato nei primi 3 mesi dal trapianto, per infezione o multi organ failure (47%); la trombosi dell'arteria epatica è stata la causa di morte nel 15%. La mortalità tardiva (>1 anno post-OLTx) nel 50% dei casi è stata per recidiva di BCS. Un secondo trapianto è stato necessario nel 15% dei

pazienti. Indicatori prognostici pre-trapianto di mortalità post trapianto sono risultati, alla analisi multivariata, una funzione renale alterata (creatinina >1.8 mg/dl) e il pregresso posizionamento di uno shunt porto-sistemico. In base alle conoscenze attuali il trapianto di fegato dovrebbe essere offerto ai soggetti in classe III di Murad (vedi capitolo su **Prognosi**) perché migliora la sopravvivenza, mentre per quelli in classe II, dato che lo shunt o il trapianto sembrano avere la stessa sopravvivenza, il trapianto dovrebbe essere proposto in caso di fallimento della terapia derivativa.

Qual é la prognosi dopo trapianto epatico?

- La prognosi dopo trapianto epatico per BCS é migliorata negli ultimi anni, con tassi di sopravvivenza attuali >76% e > 72% a 1 e 5 anni.
- La terapia anticoagulante deve essere mantenuta anche dopo trapianto, indipendentemente dalle condizioni predisponenti.
- La mortalità per recidiva di BCS o per malattie ematologiche è attualmente non frequente (entro i primi 5 anni dal trapianto).
- Le malattie mieloproliferativa croniche non sono una controindicazione al trapianto di fegato per BCS.
- L'insufficienza renale prima del trapianto (creatinina > 1.8 mg/dl) è il singolo miglior predittore di mortalità dopo trapianto. Idealmente la indicazione al trapianto dovrebbe essere posta prima del deterioramento della funzione renale.

BIBLIOGRAFIA

- Halff G., Todo S., Tzakis AG., Gordon RD., Starzl T. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990;211:43-49.
- Campbell DA., Rolles K., Jamieson N., O'Grady J., Wight D et al. Hepatic transplantation with perioperative and long term anticoagulation as treatment for Budd-Chiari syndrome. *SGO* 1988;166:511-518.
- Ringe B., is Lang H., Oldhafer KJ., Gebel M., Flemming P et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome : venous decompression or liver transplantation ? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995;21:1337-1344.
- Bismuth H., Sherlock DJ. Portasystemic shunting versus liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1991;214:581-589.
- Rao ARN., Chui AKK., Gurkhan A. et al. Orthotopic liver transplantation for treatment of patients with Budd-Chiari syndrome : a single-center experience. *Transplant Proc* 2000;32:2206-2207.
- Goldstein R., Clark P., Klintmalm G., Husberg B., Gonwa T. et al. Prevention of recurrent thrombosis following liver transplantation for Budd-Chiari syndrome associated with myeloproliferative disorders : treatment with hydroxyurea and aspirin. *Transplant Proceedings* 1991;23:1559-1560.
- Schmid T., Sandbichler P., Pernthaler H., Vogler L. et al. Multiple venous thrombosis with recurrence of Budd-Chiari syndrome after liver transplantation for paroxysmal nocturnal hematuria. *Clin Transplant* 1989;3:194-197.
- Zeitoun G., Escolano S., Hadengue A., et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-89.
- Srinivasan P., Rela M., Prachalias A., Muiesan P., Portmann B et al. *Transplantation* 2002; 73:973-977.
- Melear JM., Goldstein RM., Levy MF., Molmenti EP., Cooper B. et al. Hematologic aspects of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with special reference to myeloproliferative disorders. *Transplantation* 2002;74:1090-5.
- Ulrich F., Steinmüller T., Lang M., Settmacher U., Müller AR., et al. Liver transplantation in patients with advanced Budd-Chiari Syndrome. *Transplant Proc* 2002; 34: 2278.
- Slakey DP., Klein AS., Venbrux AC., Cameron JL. Budd-Chiari syndrome: current management options. *Ann Surg* 2001; 233: 522-7.
- Orloff MJ., Daily PO., Orloff SL., Girard B., Orloff MS. A 27-year experience with surgical treatment of Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 2000;232:340-352.
- Langnas AN., Sorrel MF., Donovan JP., Shaw, Jr., BW. Surgical management of the Budd-Chiari syndrome: no place for a procrustean bed. *Hepatology* 1992;16:1303-05.
- Mentha G., Giostra E., Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a european study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-528.

SCHEMA TECNICA 1: TROMBOFILIA

Per ciascun fattore eziologico saranno discussi i seguenti punti:

1. aspetti diagnostici
2. evidenza sull'associazione con EHPVO e BCS;
3. considerazioni cliniche e terapeutiche;
4. influenza sulla prognosi.

Trombofilia ereditaria: mutazioni genetiche “gain of function”

Fattore V Leiden (FVL)

1. Mutazione puntiforme del gene che codifica per il fattore V della coagulazione; si tratta di una sostituzione di una guanina (G) con una adenina (A) in posizione 1691 del gene, che si traduce nella sostituzione di una arginina con acido glutammico in posizione 506 della proteina del fattore V. Dal momento che la mutazione interessa uno dei siti di legame del fattore V con la proteina C, suo inibitore fisiologico, il fattore V mutato risulta parzialmente resistente all'inattivazione da parte della proteina C attivata. La mutazione è evidenziabile con PCR su DNA isolato da sangue periferico e poi confermata con sequenziamento del DNA
2. Il FVL è la più frequente causa di trombofilia ereditaria. La prevalenza nella popolazione generale è del 4-7%^{1,2} e in pazienti con BCS del 23-31%^{3,4}. Il rischio relativo di BCS nei pazienti con FVL è aumentato di circa 10 volte rispetto ai non portatori della mutazione. Il FVL è il più comune fattore etiologico ereditario per questa patologia.⁵ Il rischio relativo di EHPVO nei pazienti con FVL è aumentato di circa 3 volte.
3. La trombofilia dovuta a FVL è potenziata in presenza di altri fattori di rischio quali assunzione di estro-progestinici, gravidanza o puerperio. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. La presenza del FVL nella BCS non influisce sulla prognosi⁴.

Mutazione della Protrombina

1. E' una mutazione puntiforme di guanina (G) con una adenina (A) in posizione 20210 del gene che codifica per la protrombina, il fattore II della coagulazione. Nonostante la mutazione sia in una regione del gene non codificante, essa comporta l'aumento di circa il 30% dei livelli plasmatici di protrombina. La mutazione è evidenziabile con PCR eseguita su DNA isolato da sangue periferico e poi confermata con sequenziamento del DNA.
2. La prevalenza della mutazione della protrombina è 2.5%² nella popolazione generale e 5-6% in pazienti con BCS^{5,6}, 3-22% nei pazienti con EHPVO. Il rischio relativo di BCS nei pazienti con mutazione della protrombina è aumentato circa 2 volte^{5,7}; il rischio relativo di EHPVO è aumentato circa 8 volte.
3. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota.

Trombofilia ereditaria: deficit di inibitori della coagulazione (“loss of function”)

L'insufficienza epatica può causare deficit acquisiti di proteina C, proteina S ed antitrombina. Data l'estrema rarità di questi difetti congeniti, la contemporanea carenza di tutti questi inibitori è indicativa di insufficienza epatica conseguente alla malattia e non causa di essa. Il deficit di tali inibitori della coagulazione ha pertanto significato etiologico solo se il deficit è limitato ad uno di essi ed in

presenza di livelli plasmatici normali dei fattori della coagulazione (fattore II, V e X)^{8,9} Per conferma, in alcuni casi dubbi, è possibile indagare i familiari. Per quanto detto, le stime di prevalenza sotto riportate sono probabilmente in eccesso.

Deficit di proteina C

1. Ridotti livelli plasmatici di proteina C
2. La prevalenza del deficit di proteina C in soggetti con BCS è del 13-20%^{6,10}, in soggetti con EHPVO ~ 5%. Il rischio relativo di BCS nei pazienti con deficit di proteina C è aumentato circa 7 volte⁵, nei pazienti con EHPVO circa 6 volte.
3. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota.

Deficit di proteina S

1. Ridotti livelli plasmatici di proteina S
2. L'associazione tra deficit di proteina S e BCS è riportata esclusivamente in case-reports. Riferendosi alle maggiori casistiche il deficit di Proteina S è presente nel 6% dei pazienti in una casistica Indiana¹⁰, ed in nessuno dei pazienti inclusi nelle casistiche occidentali^{5,6}. E' riportato in meno del 5% dei casi di EHPVO.
3. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota

Deficit di antitrombina

1. Ridotti livelli plasmatici di antitrombina
2. Il deficit di antitrombina, anche se riportato in alcuni casi di BCS^{11,12}, non è uno dei maggiori fattori predisponenti per la BCS, avendo una prevalenza inferiore al 4% in pazienti indiani^{5,6,10}.
3. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota

Trombofilia acquisita

Disordini mieloproliferativi

1. Una MPD manifesta è suggerita dall'esame emocromocitometrico, con riscontro di poliglobulia o trombocitosi. Può associarsi aumento della massa eritrocitaria totale e, talora, riduzione dei livelli di eritropoietina. Criteri aggiuntivi sono indicati dal Polycythemia Vera Study Group¹³, poi modificati dalla WHO¹⁴. Per confermare la diagnosi è necessaria la biopsia osteo-midollare (BOM). Reperti specifici sono rappresentati da¹⁵:

Policitemia Vera (PV): Incremento della quota di megacariociti da piccoli a grandi e giganti, che formano aggregati lassi (con interposizione di elementi emopoietici), di aspetto pleomorfo (elementi di taglia variabile da grandi a piccoli, aggregati insieme), con nuclei iper / ipolobati, associato a proliferazione delle serie eritro- e granulopoietica (panmielosi).

Trombocitemia Essenziale (ET): Incremento della quota di megacariociti in prevalenza di taglia grande e gigante, con nuclei iperlobati, "a corna di cervo" e citoplasmi maturi, che formano aggregati lassi, in contesto di un midollo normocellulare o solo lievemente ipercellulare.

Mielofibrosi Idiopatica (IMF): Marcata proliferazione di megacariociti in prevalenza di taglia grande e gigante, ma anche di piccola taglia, meglio evidenziabili con colorazioni istochimiche (CD61, Fatt. VIII), con alterazioni del rapporto nucleo /citoplasma, con citoplasmi laccati (eosinofili intensi) nuclei vescicolosi, nuclei ipercromici e dismorfici, nuclei nudi, che formano aggregati densi (>3-4 elementi senza interposizione di elementi emopoietici), associati a proliferazione della serie granulopoietica. La serie eritropoietica è normale o ridotta. la trama reticolinica è variabilmente incrementata.

Disordine mieloproliferativo non ulteriormente classificabile: in molti casi la presenza di reperti osteomidollari indicativi di disordine mieloproliferativo, ma non tipici per una delle forme sopra descritte non permette la ulteriore definizione etiologica, che sarà eventualmente meglio chiarita nel corso del follow-up.

2. Nei pazienti affetti da BCS i disordini mieloproliferativi sono spesso caratterizzati da un quadro periferico atipico e pertanto i criteri diagnostici convenzionali risultano inadeguati^{16,17}. Una MPD occulta può essere identificata con la crescita spontanea (in assenza di eritropoietina) delle colture eritroidi¹⁸; questa metodica ha però limiti di standardizzazione e di specificità²¹. Recentemente è stata identificata una mutazione acquisita nel dominio autoregolatorio JH2 che conferisce ipersensibilità e indipendenza dall'eritropoietina e da altri fattori di crescita ai precursori staminali degli elementi corpuscolati del sangue: la mutazione JAK2 V617F. Questa mutazione, non riscontrata nei soggetti sani, non è però presente nella totalità delle MPD: 95% dei pazienti con PV, circa 50% dei pazienti con ET e MFI oltre che, raramente, in disordini mieloidi atipici²⁰⁻²³. Data la soggettività dell'interpretazione del reperto osteomidollare, la presenza della mutazione JAK2 è un importante elemento di conferma.
3. Le MPD sono la principale causa di BCS (prevalenza 25-40 %) secondo i criteri convenzionali^{6,16,23-27}. Utilizzando la biopsia osteo-midollare (criteri WHO) tale prevalenza supera il 50%^{18,25}; con la ricerca delle colonie eritroidi spontanee raggiunge il 78%^{18,25-28}. Queste figure sono leggermente inferiori nella EHPVO. La poliglobulia è stata descritta anche quale conseguenza del danno epatocellulare (per aumentata produzione epatica di eritropoietina). Tipicamente questa condizione si risolve con il superamento della fase acuta di BCS²⁸.
4. Il trattamento della MPD sottostante migliora la sintomatologia e probabilmente la prognosi della BCS²⁹. L'idrossiurea è somministrata alla maggior parte dei pazienti, ma l'effetto sulla sopravvivenza non è noto. I salassi possono favorire l'estensione del processo trombotico. L'aspettativa di vita è pressoché normale nei pazienti con trombocitemia essenziale, non significativamente ridotta nella prima decade, ma ridotta nella decade successiva nei pazienti con policitemia vera, significativamente ridotta nei pazienti con mielofibrosi idiopatica¹⁵.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)

1. Livelli moderatamente o marcatamente aumentati di anticorpi anti-cardiolipina (IgG o IgM), rilevati con tecnica ELISA anticorpi anti Beta2-glicoproteina I. Riscontro di lupus anticoagulant in 2 o più occasioni distanziate di almeno 6 settimane³⁰ e in assenza di anticoagulazione. La presenza di lupus anticoagulant può essere sospettata in presenza di allungamento del tempo di tromboplastina parziale (aPTT).
2. La APS, per lo più di tipo I (non associata a LES), è stata descritta in circa il 20 % dei pazienti con BCS^{24,31,32}.
3. L'anticoagulazione a lungo termine può prevenire l'estensione e/o la recidiva della trombosi^{30,31}.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota

Iperomocisteinemia (HHcy)

La HHcy è definita da livelli plasmatici basali di omocisteina superiori al 95% percentile (>19.5 μmol/L negli uomini e >15.0 mmol/L nelle donne). Può essere ricercata la mutazione MTHFR, che predispone alla HHcy, particolarmente allo stato omozigote, ma il rapporto tra mutazione MTHFR e HHcy è debole e HHcy può essere presente in pazienti in cui la mutazione è assente. La HH è più frequentemente una condizione acquisita, da deficit di folati o vitamine del complesso B. Nei soggetti con EHPVO o BCS è difficile stabilire se la HHcy sia causa o conseguenza della insufficienza epatica.

1. La prevalenza di HHcy è risultata maggiore nei pazienti affetti da BCS (37%) che nei controlli (18%)³³.
2. L'integrazione vitaminica periodica (con acido folico, piridossina, e vitamina B₁₂) è generalmente sufficiente per ridurre i livelli circolanti di omocisteina.
3. In corso di BCS, trattandosi di una condizione potenzialmente letale, l'anticoagulazione è necessaria.
4. L'influenza sulla prognosi non è nota.

Emoglobinuria parossistica notturna

1. L'emoglobinuria parossistica notturna può essere diagnosticata mediante l'acid ham test o alla citometria di flusso con il riscontro di deficit di CD55 e CD59 su eritrociti e granulociti³⁴.
2. In una serie di 40 pazienti con BCS 5 (12%) sono risultati affetti da emoglobinuria parossistica notturna³⁵.
3. I possibili scenari clinici vanno da forme di occlusione trombotica asintomatica a BCS letali³⁵.
4. Considerando anche pazienti inclusi negli studi meno recenti, la mortalità riportata è del 70%³⁵.

Malattia di Behçet

1. Secondo i criteri stabiliti dall'International Study Group for Behçet's disease la malattia è definita da: presenza di ulcere aftoidi del cavo orale più due altre manifestazioni tra ulcerazioni genitali, lesioni oculari tipiche (irite, iridociclite, uveite posteriore, neurite ottica, occlusione dei vasi retinici) lesioni cutanee tipiche (eritema nodoso, tromboflebiti superficiali, eruzioni acneiformi) o un pathergy test positivo (irritabilità della cute, comparsa di lesioni pustolose dopo puntura venosa o iniezione intradermica di soluzione fisiologica, presente nel 40% dei casi. Non è patognomonico)³⁶.
2. La BCS è stata descritta in 14 tra 493 (3%) pazienti con malattia di Behçet³⁷. Sembra essere il principale fattore eziologico di BCS nei paesi medio-orientali³⁸.
3. I pazienti con BCS causata dalla malattia di Behçet mostrano dei caratteri distintivi: per lo più si tratta di giovani uomini; è tipico il coinvolgimento della IVC sovra-epatica³⁹.
4. La BCS insorta in corso di malattia di Behçet è associata ad una scarsa sopravvivenza (1 anno di sopravvivenza nel 47% vs 62% dei casi di BCS dovuti a MPD)³⁹.

Fattori di rischio ormonali

Contraccettivi orali

1. Storia di consumo di contraccettivi orali (tipo: 1a, 2a, 3a o 4a generazione).
2. Rispetto ai controlli, il rischio relativo di BCS, nelle donne che assumono contraccettivi orali è 2.4, indipendentemente dalla coesistenza di altre condizioni trombofiliche⁴⁰.
3. Sospensione definitiva della contraccezione orale. In corso di BCS è necessario instaurare una terapia anticoagulante quoad vitam.
4. Non nota.

Gravidanza e puerperio

1. Pazienti gravide nei tre mesi precedenti la diagnosi di BCS.
2. La BCS associata alla gravidanza è comune in India, dove è stata descritta in 38 su 81 (47 %) pazienti⁴¹. È probabile la sua associazione con l'aumentata sintesi dei fattori della coagulazione, tipica della gravidanza e con uno stato di disidratazione.

3. Astenersi da ulteriori gravidanze; contraccezione adeguata, ma senza uso di contraccettivi orali.
4. E' generalmente di tipo acuto fulminante, con alto tasso di mortalità^{10,41}.

BIBLIOGRAFIA

1. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127(10):895-903.
2. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70(2):126-132.
3. Mahmoud AE, Wilde JT, Elias E. Budd-Chiari syndrome and factor V Leiden mutation. *Lancet* 1995;345(8948):526.
4. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001;48(2):264-268.
5. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96(7):2364-2368.
6. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31(3):587-591.
7. S. Darwish Murad, A. Plessier, M. Hernandez-Guerra, et al. A prospective follow-up study on 163 patients with Budd-Chiari syndrome: results from the european network for vascular disorders of the liver (En-Vie) *J Hepatology* 2007;46(S):4 - abstract
8. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, G M, Hadengue A, Valla D Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003;38:364-71.
9. Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis* 2002;22(1):5-14.
10. Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):666-670.
11. McClure S, Dincsoy HP, Glueck H. Budd-Chiari Syndrome and antithrombin III deficiency. *Am J Clin Pathol* 1982;78(2):236-241.
12. Das M, Carroll SF. Antithrombin III deficiency: an etiology of Budd-Chiari syndrome. *Surgery* 1985;97(2):242-246.
13. Pearson TC, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma* 1996;22(S1):87-93.
14. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
15. Michiels JJ, Thiele J. Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera, and idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia). *Int J Hematol* 2002;76(2):133-145.
16. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:553-560.
17. Barosi G, Buratti A, Costa A, Liberato LN, Balduini C, et al. An atypical myeloproliferative disorder with high thrombotic risk and slow disease progression. *Cancer* 1991;68:2310-2318.
18. De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(5):411-418.
19. Masters GS, Baines P, & Jacobs A. Erythroid colony growth from peripheral blood and bone marrow in polycythaemia. *J Clin Pathol* 1990; 43: 937-941.
20. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
21. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352:1779-1790.
22. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, et al. Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-1061.
23. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Granelli U, Fabris F, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44:1528-1534.
24. Mahmoud AE, Mendoza A, Meshikhes AN, et al. Clinical spectrum, investigations and treatment of Budd-Chiari syndrome. *Qjm* 1996;89(1):37-43.
25. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103(3):329-334.

26. Dayal S, Patti HP, Acharya SK. Polycythemia vera: overt to latent form in a patient with Budd-Chiari syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1996;22(1):76-77.
27. Hirshberg B, Shouval D, Fibach E, Friedman G, Ben-Yehuda D. Flow cytometric analysis of autonomous growth of erythroid precursors in liquid culture detects occult polycythemia vera in the Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2000;32(4):574-578.
28. Levy VG, Ruskone A, Baillou C, Theirman-Duffaud D, Najman A, et al. Polycythemia and the Budd-Chiari syndrome: study of serum erythropoietin and bone marrow erythroid progenitors. *Hepatology* 1985;5(5):858-861.
29. Min AD, Atillasoy EO, Schwartz ME, Thiim M, Miller CM, et al. Reassessing the role of medical therapy in the management of hepatic vein thrombosis. *Liver Transpl Surg* 1997;3(4):423-429.
30. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346(10):752-763.
31. Pelletier S, Landi B, Piette JC, et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of non-tumorous Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 1994;21(1):76-80.
32. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(6):345-354.
33. Li XM, Wei YF, Hao HL, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in Budd-Chiari syndrome. *Am J Hematol* 2002;71(1):11-14.
34. Oelschlaegel U, Besson I, Arnoulet C, et al. A standardized flow cytometric method for screening paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) measuring CD55 and CD59 expression on erythrocytes and granulocytes. *Clin Lab Haematol* 2001;23(2):81-90.
35. Valla D, Dhumeaux D, Babany G, et al. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1987;93(3):569-575.
36. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-1080.
37. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):858-862.
38. Saatci I, Ozmen M, Balkanci F, Akhan O, Senaati S. Behcet's disease in the etiology of Budd-Chiari disease. *Angiology* 1993;44(5):392-398.
39. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in Behcet's disease. *Hepatology* 1990;11(6):969-974.
40. Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B et al. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90(4):807-811.
41. Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(1):21-36.

SCHEMA TECNICA 2: TECNICHE DI IMMAGINE PER LA DIAGNOSI DI BCS

L'indagine diagnostica di prima scelta per la diagnosi di BCS è l'ecografia con doppler.

In pazienti con sospetta BCS le informazioni ricavabili dall'esame sono di tre tipi:

1. Dimostrazione di occlusione (trombosi)/assenza di una o più vene sovraepatiche, assenza o inversione di flusso in una o più vene sovraepatiche, dimostrazione di "circolo collaterale" sovraepatico, dimostrazione di dilatazione segmentale di una o più vene sovraepatiche. Associazione o meno di trombosi del sistema portale.
2. Rilevante ipertrofia del lobo caudato, causa di importante assottigliamento della IVC. Segni di ostruzione del tratto terminale della IVC. Epatomegalia.
3. Assenza di cirrosi epatica (margini irregolari etc.) con ipertensione portale (dilatazione dei vasi portali e riduzione di velocità di flusso portale, splenomegalia) associata o meno a trombosi portale. Assenza di dilatazione delle vene epatiche e di cirrosi cardiaca.

Vantaggi e limiti dell'esame ecografico con doppler

Reperti

- Occlusione delle vene epatiche e/o IVC
- Alterazione dei flussi: assente, invertito
- Collaterali intraepatici e/o sotto-capsulari
- Collaterali con aspetto di ragnatela (spider-web) in prossimità dell'ostio delle vene epatiche
- Shunt tra vene occluse e vene pervie
- Visualizza la ipertrofia del caudato
- Sensibilità: elevata (ma richiede un operatore esperto e informato del quesito diagnostico)

A favore

- Basso costo
- Disponibilità
- Non invasivo
- Difficoltà tecniche minime

Contro

- Limitazioni legate alla corporatura del paziente
- Operatore dipendente

Vantaggi e limiti dell'esame TC con mezzo di contrasto

Reperti

- Occlusione o mancata visualizzazione delle vene epatiche e/o IVC
- Noduli rigenerativi
- Dimensioni del lobo caudato
- Sensibilità: elevata

A favore

- Le alterazioni del parenchima vengono meglio definite dalla TC
- Minor costo rispetto alla MR
- Generalmente disponibile
- Non limitata dalla corporatura del paziente
- Utile per la ricerca di fattori precipitanti locali

Contro

- Falsi positivi e casi dubbi (ma non con le macchine di ultima generazione)
- Mancata visualizzazione della direzione di flusso
- Mancata visualizzazione di shunt tra vene occluse e vene pervie
- M.d.C. iodato nefrotossico
- Controindicata in pazienti con allergia al m.d.c. iodato

Vantaggi e limiti della risonanza magnetica

Reperti

- Occlusione delle vene epatiche e/o IVC
- Collaterali intra-epatici o sotto-capsulari
- Collaterali con aspetto a ragnatela (spider-web) in prossimità dell'ostio cavale
- Noduli rigenerativi
- Dimensioni del lobo caudato

A favore

- Tecnica standardizzata
- Non limitata dalla corporatura del paziente
- Minore tossicità renale da m.d.c.
- Utile per la ricerca di fattori precipitanti locali
- Non espone a radiazioni ionizzanti

Contro

- Costo elevato, minore diffusione sul territorio
- Mancata visualizzazione della direzione del flusso sanguigno
- Mancata visualizzazione di shunt tra vene occluse e vene pervie

Vantaggi e limiti della venografia

Reperti del cateterismo retrogrado

- Parenchimografia con aspetto a ragnatela (spider-web) senza visualizzazione di radici delle vene epatiche.
- Rete di vene collaterali, che si opacizzano dalla punta del catetere e confluiscono in prossimità dell'ostio cavale della vena epatica.
- Vena pervia a valle di una stenosi.
- Sensibilità/specificità elevate

A favore

- Valutazione dell'entità della ostruzione
- Permette la misurazione delle pressioni cavali e HVPG
- Permette di eseguire portografia retrograda
- Permette eventuale trattamento della ostruzione nella stessa seduta
- Permette esecuzione di biopsia transgiugulare

Contro

- Difficoltà nel cateterizzare vene epatiche occluse
- Falsi positivi in presenza di cirrosi e noduli rigenerativi
- Tossicità renale del m.d.c. iodato
- Controindicata in pazienti con allergia al m.d.c. iodato

Vantaggi e limiti della biopsia epatica

Reperti

- Congestione centrolobulare
- Necrosi centrolobulare
- Infiammazione lobulare/portale
- Fibrosi periportale/pericellulare
- Cirrosi
- Sensibilità/specificità non definite

A favore

- Importante per la diagnostica differenziale con la VOD e la cirrosi di altra origine
- Buon mezzo diagnostico per i casi di BCS limitati alle piccole vene epatiche
- Permette di distinguere la BCS "acuta" dalla "acuta su cronica" (più del 50% dei pazienti con presentazione acuta hanno reperti di danno cronico alla biopsia epatica, il cui significato prognostico è forse più sfavorevole).

Contro

- Non condiziona le scelte terapeutiche
- Generalmente non richiesta per la diagnosi
- Rischio emorragico (insufficienza epatica, necessità di sospendere la terapia anticoagulante)

BIBLIOGRAFIA

- Kane R, Eustace S. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome: comparison between sonography and MR angiography. *Radiology* 1995;195(1):117-121.
- Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1324-1331.
- Chawla Y, Kumar S, Dhiman RK, Suri S, Dilawari JB. Duplex Doppler sonography in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(9):904-907.
- Noone TC, Semelka RC, Siegelman ES, et al. Budd-Chiari syndrome: spectrum of appearances of acute, subacute, and chronic disease with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(1):44-50.
- Miller WJ, Federle MP, Straub WH, Davis PL. Budd-Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 1993;18(4):329-335.
- Mitchell DG, Nazarian LN. Hepatic vascular diseases: CT and MRI. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16(1):49-68.
- Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 1998;27(2):488-496.
- Tang TJ, Batts KP, de Groen PC, et al. The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2001;35(3):338-343.
- Buckley O, O'Brien J, Snow A, et al. Imaging of Budd-Chiari syndrome. *Eur Radiol* 2007;17:2071-2078.
- Kamath PS. Budd-Chiari syndrome: Radiologic findings. *Liver Transpl* 2006;12:S21-22.
- Erden A. Budd-Chiari syndrome: a review of imaging findings. *Eur J Rad* 2007;61:44-56.

SCHEMA TECNICA 3: TECNICHE ANGIOGRAFICHE

Cavografia e cateterismo delle vene epatiche¹⁻³

Tutte le procedure devono essere realizzate in condizioni di sterilità, con monitoraggio elettrocardiografico, della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'ossimetria. L'accesso può essere transgiugulare (permette anche l'esecuzione della biopsia epatica trans-venosa o trans-cavale diretta) o trans-femorale. Nella puntura della vena giugulare è consigliabile la guida ecografica. In anestesia locale un introduttore da 5F (per la sola cavografia) da 7 a 10F se s'intende eseguire biopsia epatica o misurazione del gradiente porto-epatico- HVPG), con tecnica Seldinger.

Cavografia: Usare catetere *pig-tail* multiforo per la ricerca di membrane (di solito nella porzione sovra-epatica della IVC), stenosi e/o apposizioni trombotiche (sono sufficienti 10-15 mL di M.d.C.). Associare sempre la misurazione della pressione in IVC intra-epatica e sovraepatica** e del gradiente pressorio trans-epatico cavale (vedi decalogo). Spesso l'ipertrofia del lobo caudato determina un restringimento della IVC nella proiezione antero-posteriore anche in assenza di un significativo gradiente pressorio trans-cavale; è necessario eseguire l'indagine nelle due proiezioni ortogonali al fine di confermare o escludere la stenosi nella proiezione laterale.

** È importante conoscere la pressione in IVC infra-epatica perché una derivazione chirurgica porto-sistemica può essere realizzata solo se il gradiente porto-cavale (pressione portale – pressione in vena cava infra-epatica) sia > 10 mmHg.

Cateterismo delle vene epatiche: Cercare di cateterizzare le tre vene epatiche. Per ogni vena epatica eseguire flebografia (generalmente sono sufficienti 5-10 mL di M.d.C. iodato per vena). È necessario studiare la vena in tutto il suo decorso sino all'ostio cavale.

Possibili reperti in corso di Sindrome di Budd-Chiari:

- stenosi brevi della vena epatica con eventuale dilatazione pre-stenotica
- stenosi all'inserzione della vena epatica con la vena cava inferiore
- occlusioni trombotiche più o meno estese della vena epatica
- formazione di circoli collaterali intra-epatici generalmente con l'aspetto a spider-web (piccoli vasi venosi anomali che si opacizzano a partire dall'estremità delle punta del catetere collocato in posizione di blocco e descrivono un aspetto a tela di ragno)
- shunts tra rami della vene sovraepatiche e della vena porta
- misurazione di WHVP, FHVP (vedi decalogo)
- misurazione di gradienti pressori trans-stenotici nelle vene epatiche

Decalogo per una misurazione corretta dell'HVPG*

1. Tutte le misurazioni devono essere registrate per una lettura differita su carta millimetrata o supporto digitale (non fidarsi dei valori riportati sul monitor)
2. Usare una scala adeguata a rilevare cambiamenti di pressione dell'ordine di 0,5 mmHg (non impiegare scale/canali settati per pressioni arteriose)
3. Il trasduttore di pressione deve essere tarato accuratamente prima di ogni determinazione; non sono ammessi errori superiori a 0.5 mmHg
4. Posizionare lo zero atmosferico a livello della linea ascellare media del paziente, ed aggiustare il registratore di pressione in modo che a tale livello si registri lo zero esterno

5. Realizzare tutte le misurazioni in triplicato
6. Misurare sempre la pressione in vena cava inferiore a livello dell'*ostium* delle vene epatiche
7. Accertarsi, con il catetere in occlusione ed iniezione di m.d.c., che non esistano comunicazioni tra vene epatiche (generalmente sono sufficienti dai 5 ai 10 mL di m.d.c. iodato)
8. Attendere che il tracciato si stabilizzi, poi registrare la WHVP per almeno 1 min e la FHVP per almeno 15 sec, con velocità di scorrimento della traccia (digitale o su carta) ≤ 5 mm/sec
9. La FHVP deve essere misurata con l'estremità del catetere introdotta per non più di 5 cm nella vena epatica. La differenza tra FHVP e pressione misurata in vena cava inferiore non deve essere > 2 mmHg. In caso di dubbio e qualora la differenza sia > 2 mmHg, ritirare il catetere in prossimità della vena cava inferiore o usare la pressione in vena cava inferiore
10. Segnalare ogni possibile artefatto sulla traccia (colpi di tosse, starnuti, movimenti, respirazioni profonde, urti al sistema di trasduzione, ecc.)

*quando sia possibile cateterizzare una vena epatica⁴

È raccomandato l'impiego di cateteri pallone *standard* da occlusione, così da non dover spostare il catetere nella vena epatica per passare dalla posizione libera a quella occludente. Bloccando la vena epatica in prossimità dell'inserzione con la vena cava inferiore, si ottengono informazioni emodinamiche relative ad una maggiore quota di parenchima epatico. In casi particolari ed in mani particolarmente esperte, qualora l'ostruzione sia circoscritta all'ostio della vena epatica, può essere praticata la puntura diretta percutanea-ecoguidata della vena epatica coinvolta, e quindi la flebografia.

Portografia retrograda con anidride carbonica^{4,5}

- Viene realizzata iniettando in vena epatica un bolo di anidride carbonica attraverso un catetere pallone standard da occlusione in posizione di blocco
- L'occlusione della vena epatica, che deve essere il più prossimale possibile, va precedentemente confermata con iniezione di m.d.c. iodato che permette anche di dimostrare comunicazioni vena-vena (sono sufficienti 5-10 mL di m.d.c. iodato)
- È necessario lavare il catetere dal M.d.C. con pochi cc di anidride carbonica prima di iniettare il bolo di anidride carbonica
- Si iniettano, attraverso un microfiltro (0,2 μ m), 40-50 cc di anidride carbonica a una velocità di 50-100 mL/sec (circa 1 bar di pressione). L'iniezione può avvenire manualmente o con iniettori dedicati
- L'acquisizione avviene con angiografia standard a sottrazione d'immagine (4 immagini al secondo) e software dedicato che rileva il calo di densità nel sistema venoso portale dovuta al passaggio retrogrado del gas attraverso la rete sinusoidale
- La metodica consente di visualizzare le diramazioni portali intra-epatiche, i rami portali principali, il tronco portale, le sue radici ed eventuali collaterali porto-sistemici in circa il 70% dei casi
- Il numero di iniezioni è teoricamente illimitato. È importante attendere la completa eliminazione della CO₂ dall'organismo (3-5 minuti tra una iniezione e la successiva.) per permettere la eliminazione del gas attraverso i polmoni
- La persistenza del gas può essere ricercata anche fluoroscopicamente prima della successiva iniezione.

La metodica è particolarmente utile per:

- Guida alla puntura portale durante la realizzazione di derivazioni porto-sistemiche (TIPS)
- La mancata visualizzazione della vena porta, in assenza di comunicazioni vena-vena, generalmente indica: trombosi occludente della vena porta o ipertensione portale pre-sinusoidale
- I pazienti possono riferire nausea dopo la prima somministrazione di anidride carbonica
- La tecnica è controindicata nei pazienti che presentino uno shunt destro-sinistro (es. difetto interatriale, sindrome epatopolmonare di tipo 2, ecc.) che consenta al gas di by-passare il piccolo circolo raggiungendo direttamente i vasi intra-cranici
- Nel caso il gas tenda a non progredire dalle sezioni destre del cuore è sufficiente porre il paziente in decubito laterale sinistro cosicché l'anidride carbonica possa raggiungere il piccolo circolo

Biopsia epatica trans-venosa o trans-cavale diretta⁶⁻¹⁰

Può essere eseguita al momento dello studio angiografico. Si associa ad un rischio di complicanze molto minore della biopsia percutanea e non controindica il mantenimento o il rapido ripristino dell'anticoagulazione. La biopsia epatica viene eseguita avanzando, attraverso un catetere apposito, un ago di circa 50 cm di lunghezza e di diametro variabile (in genere 16-18 G) detto di Colapinto. Una volta posizionato l'ago in vena epatica, e controllata l'anatomia vascolare con iniezione di 5 mL di m.d.c., l'ago viene introdotto nel parenchima, che è quindi campionato mediante suzione con siringa *luer-lock* da 20 cc applicata all'estremo prossimale dell'ago. Possono essere impiegati, e sono probabilmente da preferire, dispositivi *tru-cut* che ottengono campioni per sezione del parenchima. Si raccomanda di non superare i cinque passaggi biopistici.. È opportuno realizzare biopsie del lobo destro e sinistro o comunque di biopsiare la zona di fegato drenata dalla vena epatica maggiormente coinvolta. Se non è possibile cateterizzare una vena epatica o un suo *remnant* è raccomandabile l'assistenza ecografica nell'esecuzione della biopsia epatica trans-cavale diretta.

Mezzo di contrasto

Impiegare la quantità minima indispensabile di mezzo di contrasto iodato (vedi valori indicati). Prediligere i contrasti dotati di minore nefrotossicità (es. m.d.c. non ionico iso-osmolare come lo iodixanolo). In caso di diatesi allergica al m.d.c. iodato impiegare m.d.c. paramagnetico o anidride carbonica.

Sedazione

Per migliorare la *compliance* è possibile somministrare Midazolam[®] a dosi che non influenzino la determinazione HVPG (Midazolam[®] 0.02 mg/kg endovena)¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology* 2003;38:793-803.
2. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350:578-585.
3. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, et al. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Seminars in Liver Disease* 1986;6:309-317.
4. Debernardi-Venon W, Bandi JC, Garcia-Pagan JC, et al. CO₂ wedged hepatic venography in the evaluation of portal hypertension. *Gut* 2000;46:856-860.
5. Kerns SR, Hawkins IF. Carbon dioxide digital subtraction angiography: Expanding applications and technical evolution. *AJR* 1995;164:735-741.
6. Lebrec D, Goldfarb G, Degott C, et al. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue sampling with this procedure. *Gastroenterology* 1982;83:338-340.
7. McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, et al. Transjugular liver biopsy. *Hepatology* 1992;15:726-732.

8. Velt PM, Choy OG, Shimkin PM, et al. Transjugular liver biopsy in high risk patients with hepatic disease. *Radiology* 1984;153:91-93.
9. Trejo R, Alvarez J, Garcia Pagan JC, et al. The applicability and diagnostic cost-effectiveness of transjugular liver biopsy. *Med Clin* 1996;107:512-513.
10. Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:21-26.
11. Steinlauf AD, Garcia-Tsao G, Zakko MF, et al. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology* 1999;29:1070-1073.

SCHEMA TECNICA 4: TERAPIA ANTICOAGULANTE E TROMBOLISI

Per indicazioni e modalità della terapia anticoagulante nella EHPVO acuta e cronica vedere anche alle pagine 17-22.

- La terapia anticoagulante va iniziata al più presto, non appena il sospetto diagnostico di BCS o EHPVO sia confermato. Lo schema abituale prevede la terapia con eparina, preferibilmente a basso peso molecolare (LWMH), prontamente efficace, cui associare gli antagonisti della vitamina K. La terapia con LWMH può essere interrotta dopo raggiungimento di valori terapeutici di INR (tra 2 e 3, o tra 2,5 e 3,5 per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi).
- In vista di procedure invasive è preferibile usare eparina a basso peso molecolare (LMWH) a dosi correlate al peso corporeo (~ 100 U/Kg due volte al giorno). L'uso della eparina standard è più gravato da incidenza di piastrinopenia immunomediata (Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT)*. La terapia con LMWH deve essere monitorata nei pazienti gravemente obesi, o nelle donne in gravidanza, per ottenere un valore tra 0.5 e 1 antiXa/ml. È necessario monitorare la conta piastrinica con cadenza almeno settimanale nel rischio di HIT*. Nei pazienti con insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) è preferibile utilizzare eparina non frazionata, monitorando l'aPTT.

* la HIT è una piastrinopenia associata all'uso di eparina, ad insorgenza dopo 8-15 giorni di trattamento, caratterizzata da complicanze tromboemboliche, possibile anche con le eparine a basso peso molecolare. In caso di piastrinopenia (riduzione della conta piastrinica > 50% e < 150.000) è necessario e urgente sospendere la terapia con eparina e richiedere test di conferma (HIT test) al laboratorio o al Centro Trasfusionale. La HIT è più frequente nei pazienti con trombosi splancniche (BCS e EHPVO) particolarmente nei pazienti con sindrome mieloproliferativa associata. La terapia anticoagulante deve essere proseguita con un antiXa Dermatan Solfato o un inibitore della trombina (Irudina ricombinante, lepirudina)

Prima di procedure invasive

- In previsione di procedure invasive (angioplastica, stent, TIPS, legatura elastica delle varici esofagee) gli anticoagulanti orali vanno interrotti tre giorni prima e sostituiti con LWMH a dose correlata con il peso corporeo, da sospendere la mattina della procedura invasiva e da riprendere, in assenza di complicanze emorragiche, dopo la procedura.
- Per la legatura elastica si raccomanda di mantenere la terapia con LWMH, a dose profilattica, senza aggiungere anticoagulanti orali, fino a che persista il rischio di sanguinamento da escara (10-15 giorni).
- La misurazione del valore anti-Xa è raccomandata in Francia. Qualora il valore anti-Xa non raggiungesse il target si valuta il livello di antitrombina e, se sotto il 60%, si somministra antitrombina 50UI/Kg per ottenere livelli di antitrombina superiori a 70%. 12 ore prima della procedura si inizia la somministrazione di eparina standard per ottenere valori target standard (eparinemia o antiXa attività cromogenica tra 0.3 e 0.7 anti-Xa/ml UI). L'eparina viene sospesa 4 ore prima della procedura e ripresa subito dopo l'angioplastica/stenting o, nel caso della TIPS, subito dopo la puntura della porta, per mantenere valori anti-Xa tra 0.3 e 0.7 UI. La misurazione del valore anti-Xa può essere opportuna nei pazienti con grave insufficienza epatica. La antitrombina è molto costosa.
- Evitare procedure invasive, inclusa la paracentesi, nelle 72 ore precedenti se si considera di praticare trombolisi.

- La mancata risoluzione dei sintomi dopo 1-2 settimane di terapia anticoagulante o la progressione dei sintomi e/o del danno epatico nonostante la terapia anticoagulante devono far prendere rapidamente in considerazione altre opzioni terapeutiche (trombolisi, angioplastica, TIPS)

Indicazioni, rischi, controindicazioni della trombolisi

- La terapia trombolitica per la BCS é descritta in numerosi case-report, ma per eterogeneità di presentazione clinica, estensione della trombosi, etiologia, farmaci usati, posologia e via di somministrazione una corretta valutazione dei risultati non è possibile.
- Pur in assenza di linee guida, la trombolisi è considerata una terapia appropriata, perché ha la potenzialità di ristabilire il flusso venoso rispettando la normale anatomia, è ripetibile e non preclude altre opzioni terapeutiche (TIPS o shunt chirurgico) in caso di fallimento completo o parziale. Inoltre può essere efficace per il contemporaneo trattamento di trombosi in altre sedi. La trombolisi è meno invasiva di altre terapie: è stata impiegata con successo in una paziente gravida.
- La trombolisi dovrebbe essere instaurata al più presto, ma, a differenza dell'infarto miocardico o dello stroke, in cui è urgente entro poche ore, per la BCS sono riportati risultati soddisfacenti fino a diverse settimane dall'esordio clinico. La trombolisi può favorire la lisi di un trombo acuto sovrapposto ad un trombo cronico, non lisabile, e portare quindi ad una risoluzione parziale.
- Le complicanze della trombolisi (particolarmente se sistemica) possono essere gravi, talvolta fatali. L'emorragia cerebrale (0.4%) è la più grave. La pressione portale può aumentare significativamente in corso di trombolisi e causare emorragia da varici.* Sono descritte complicanze emorragiche gravi a seguito di incannulazione di vasi venosi o di paracentesi. Per questo motivo decisione, esecuzione e monitoraggio del trattamento dovrebbero essere eseguiti in centri di riferimento. Nelle casistiche riportate le complicanze emorragiche fatali sono rare. La trombolisi in età avanzata è associata con un maggiore rischio di complicanze. Il fatto che i pazienti con BCS siano in genere giovani fa ritenere che i rischi siano minori rispetto ai pazienti con infarto miocardico o stroke. In generale tanto maggiore la durata della terapia, tanto maggiori i rischi.

* La riduzione della pressione portale con procedure di ricanalizzazione meccanica prima della trombolisi (angioplastica, stenting o TIPS) dovrebbero ridurre il rischio di emorragia da varici.

- Il trattamento è controindicato quando coesistano condizioni di rischio emorragico (precedenti accidenti cerebrovascolari, procedure chirurgiche recenti, ulcera peptica, ipertensione arteriosa severa) o in pazienti sottoposti a procedure invasive entro le 72 ore precedenti.
- Il farmaco più utilizzato è l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rTPA), infuso per via sistemica o localmente, nel trombo o a monte di esso, dopo cateterismo della vena occlusa. L'emivita molto breve (5 minuti) consente un rapido ripristino dell'emostasi in caso di complicanza emorragica. Molti ritengono che l'infusione locale sia più efficace e meno soggetta a complicanze rispetto alla trombolisi sistemica (quest'ultimo punto è più controverso).
- Mancano studi di confronto, ma Urokinasi e Streptokinasi sono probabilmente paragonabili per efficacia e sicurezza (Streptokinasi non dovrebbe essere utilizzata in pazienti con alti livelli di anticorpi antistreptococcici da precedente somministrazione). rTPA é molto più costoso di Urokinase e Streptochinasi.
- Il trattamento trombolitico nella sindrome di Budd-Chiari è off-label (i farmaci trombolitici non sono cioè licenziati per questa indicazione).

Via di somministrazione

- Non vi sono studi comparativi tra infusione sistemica e locale. L'infusione locale è ritenuta più efficace, particolarmente se associata ad angioplastica e nel caso di stenosi brevi.
- Con l'infusione sistemica può essere difficile ottenere concentrazioni terapeutiche a livello delle vene epatiche perché i farmaci sono metabolizzati dagli epatociti e perché in caso di occlusione completa la massima parte del sangue bypassa il fegato ed il farmaco non viene in contatto con il trombo.
- L'efficacia dell'infusione di trombolitici nell'arteria epatica non è dimostrata ed è perciò sconsigliata.

Trombolisi locale

- È indicata in caso di trombosi recente (febbre, dolore, transaminasi > 5N).
- La somministrazione avviene attraverso un catetere introdotto direttamente nel trombo o a monte di esso: r-TPA (Actilyse) 20 mg in bolo, seguito da infusione di 40 mg in 30 minuti.
- Alla fine dell'infusione praticare un bolo di 5000 UI di eparina standard.
- Durante le 12 ore successive somministrare eparina mantenendo una attività anti Xa tra 0.3 e 0.7.
- Lasciare il catetere *in situ* per 12 ore per evitare il sanguinamento.
- È necessaria la sorveglianza del sito d'iniezione.
- Una diversa posologia, recentemente riportata come efficace prevede un bolo di 10 mg seguito dall'infusione di 4 mg/h (fino ad un massimo di 100 mg). L'associazione di angioplastica e/o stenting può essere sinergica e consentire una riduzione della posologia.
- La trombolisi locale come complemento alla TIPS e in associazione all'angioplastica è stata utilizzata con successo in pazienti con BCS e associata trombosi della porta e delle mesenterica superiore. Blum et al. hanno utilizzato con successo l'infusione di dosi minori di trombolitici nella vena porta dopo esecuzione di TIPS: urokinasi bolo (1,00,000 U/h) + infusione (40,000-1,00,000 U/h) in tre pazienti; rtPA bolo (2 mg) + infusione (2.5 mg/h) in quattro pazienti.
- La trombolisi locale è stata utilizzata con successo nella trombosi portale precoce dopo trapianto di fegato e in occlusioni estese della IVC (anche con ausilio di stent metallici). La trombectomia meccanica con ATD (Amplatz Thrombectomy Device) è stata recentemente segnalata come una utile tecnica complementare in pazienti con trombosi di grossi vasi nativi o TIPS o graft in cui la trombolisi era fallita o controindicata. La trombectomia chirurgica non è tecnicamente possibile nella BCS.

BIBLIOGRAFIA

- Sharma S, Teixeira A, Teixeira P, Elias E, Wilde J, et al. Pharmacological thrombolysis in Budd-Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-180.
- Guerin J M, Meyer P. Need for early thrombolysis in Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94:1109.
- Griffith J F, Mahmoud AE, Cooper S, Elias E, West R J, et al. Radiological intervention in Budd-Chiari syndrome: Techniques and outcomes in 18 patients. *Clinical Radiology* 1996;51:775-784.
- Sholar P W, Bell W R. Thrombolytic therapy for inferior vena cava thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Ann Intern Med* 1985; 103:539-51.
- McKee C M, Mayne E E, Crothers J G, Callender M E. Budd-Chiari syndrome treated with acylated streptokinase-plasminogen complex. *J Royal Soc Med* 1985;78:768-769.
- De Stefano V, Leone G, Teofili L, Ricerca B M, Pearelli L, et al. Hepatic and portal vein thrombosis in a pregnant women with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and severe thrombocytopenia: Efficacy of tissue plasminogen activator in the treatment of Budd-Chiari syndrome and successful outcome of pregnancy (abstr.) *Thromb Haemost* 1991;65:1188.

- Mc Mullin M F, Hillmen P, Jackson J, Ganly P, Luzzatto L. Tissue plasminogen activator for hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Internal Med* 1994;235:85-89.
- Kwan T, Hansard P. Recombinant tissue-plasminogen activator for acute Budd-Chiari syndrome secondary to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *N Y State J Med* 1992;92:109-110.
- Leebeek P W G, Lameris J S, van Buren H R, Gomez E, Madretsma S et al. Budd Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br. J Haematol* 1998;102:929-931.
- Blum U, Haag K, Rossle M, Ochs A, Gableman A, et al. Noncavernomatous portal vein thrombosis in hepatic cirrhosis: treatment with transhepatic intrahepatic portosystemic shunt and local thrombolysis. *Radiology* 1995;195:153-157.
- Ishiguchi T, Fukatso H, Itoh S, Shimamoto K, Sakuma S. Budd-Chiari syndrome with long segmental inferior vena cava obstruction: Treatment with Thrombolysis, angioplasty and intravascular stents. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3:421-425.
- Goldsmith J C, Lollar P, Hoak J C. Massive fatal pulmonary emboli with fibrinolytic therapy. *Circulation*. 1982;64:1068-1072.
- Mitchell A W, Jackson J E. Editorial- Budd Chiari syndrome. *Clinical Radiol* 1996;51:747-748.
- Ciccarelli O, Goffette P, Lattere P F, Danse E, Wittenbolle X, et al.. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt approach and local thrombolysis for treatment of early post transplant portal vein thrombosis. *Transplantation* 2001;72:159-161.
- Muller H S, Hopfner M, Hilbert C, Krammer H H, Heller M. Mechanical thrombectomy of acute thrombosis in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Invest Radiol* 2000;35:385-391.
- Uflacker R. Mechanical thrombectomy in acute and subacute thrombosis with use of Amplatz device: arterial and venous applications. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:923-932.
- Greenwood L H, Yrizarry J M, Hallett J W Jr., Scoville G S Jr. Urokinase treatment of Budd-Chiari syndrome. *Am J Radiol* 1983;141:1057-1059.
- Raju G S, Felver M, Olin J W, Satti S D. Thrombolysis for acute Budd-Chiari syndrome: Case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1262-1263.

SCHEMA TECNICA 5: ANGIOPLASTICA E STENTING

- Tutti i pazienti sintomatici dovrebbero essere valutati come possibili candidati e tutti quelli con stenosi breve devono essere sottoposti ad angioplastica +/- stenting. Il tentativo dovrebbe inizialmente avvenire attraverso la IVC (vena giugulare interna o vena femorale). Centri esperti hanno riportato casi trattati per via transepatica.
- Si incannula la vena superando la stenosi e si esegue la dilatazione del tratto stenotico con catetere a palloncino. Si può inserire uno stent per prevenire la re-stenosi immediata o tardiva. E' opportuno misurare il gradiente pressorio trans-stenotico prima e dopo l'esecuzione della angioplastica o l'applicazione dello stent. L'obiettivo è ridurre al minimo (o almeno del 50%) il gradiente pressorio tra i due versanti del tratto stenotico o di ottenere un gradiente porta cava (WHVP – IVC) < 12 mm Hg.
- Lo stent è indicato quando l'angioplastica non è efficace nel ridurre il gradiente trans-stenotico (spesso nel caso di stenosi lunghe) o in caso di re-stenosi dopo iniziale ricanalizzazione.
- La sorveglianza eco-doppler dovrebbe essere eseguita subito dopo la procedura. A due giorni, due mesi e ogni quattro mesi è indicato controllo clinico e eco-doppler. Una rivalutazione del gradiente presso rio trans-stenotico è indicata in caso di sospetto clinico o eco-doppler di re-stenosi o trombosi.
- La profilassi antibiotica e con N-acetylcisteina è sistematica in Francia, ma non raccomandata in altri paesi europei.

SCHEMA TECNICA 6: TIPS

- Se è presente la vena epatica destra o un suo abbozzo indirizzare l'ago verso il ramo destro intraepatico della vena porta.
- In assenza della vena epatica destra è possibile tentare di eseguire lo shunt tra la vena epatica media ed il ramo sinistro intraepatico della porta. In assenza di vene epatiche si deve eseguire una puntura transcavale.
- La puntura della porta deve avvenire in un tratto intraepatico non trombizzato.
- La misura della lunghezza dello stent si esegue alla portografia utilizzando un catetere graduato. Spesso è necessario utilizzare un catetere da angioplastica in presenza di coaguli o stenosi, per calibrare il tragitto intraepatico e posizionare correttamente lo stent.
- Misurare le pressioni prima e dopo il posizionamento della TIPS: il gradiente tra vena porta e vena epatica o cava inferiore deve essere inferiore a 12 mmHg.
- Gli stent PTFE ricoperti diminuiscono nettamente la incidenza di disfunzione dello stent e sono da preferire.
- In caso di trombosi portale o dello stent nel corso della procedura è indicata trombolisi meccanica e farmacologica. Nella maggior parte di questi casi è comunque necessario posizionare uno stent coassiale.
- Si raccomanda la sorveglianza ecodoppler a due giorni, una settimana, un mese, 3 e 6 mesi.
- Un controllo delle pressioni è raccomandato a 6 e 12 mesi.
- Si consiglia profilassi antibiotica. La profilassi con N-acetylcisteina è sistematica in Francia, ma non raccomandata in altri paesi europei.
- La terapia anticoagulante va ripresa immediatamente dopo la procedura (Vedi SCHEMA TECNICA 4: Terapia Anticoagulante e Trombolisi).

KEY CONCEPTS

1. La trombosi delle vene epatiche o della vena cava inferiore è il principale meccanismo patogenetico responsabile della sindrome di Budd-Chiari.
2. Una trombofilia misconosciuta, ereditaria o acquisita, è un riscontro usuale. Disordini mieloproliferativi, sindrome anti-fosfolipidi, Fattore V Leiden e carenza di Proteina C sono le cause protrombotiche più frequentemente identificate. Diverse condizioni protrombotiche possono essere presenti in uno stesso individuo.
3. Le principali manifestazioni cliniche includono ascite, sanguinamento gastroenterico, insufficienza epatica e cachessia. Queste possono svilupparsi rapidamente o progressivamente, o essere assenti nei pazienti asintomatici. La maggioranza dei pazienti non trattati avrà un deterioramento clinico.
4. Il fattore prognostico più significativo è la gravità della malattia epatica alla presentazione, valutata con lo score di Child-Pugh o suoi componenti. Altri fattori prognostici devono essere validati prospetticamente. La presenza di una trombosi portale sovrapposta è associata con una prognosi infausta.
5. La terapia, se possibile, del disordine protrombotico sottostante e l'inizio della terapia anticoagulante sono raccomandati in tutti i pazienti. Secondo le conoscenze attuali, la terapia anticoagulante va mantenuta per tutta la vita.

6. Le complicanze possono essere gestite come le complicanze della cirrosi.
7. Il ripristino dell'efflusso venoso epatico deve essere considerato in tutti i pazienti sintomatici, iniziando con la ricanalizzazione, con angioplastica e/o stenting, se possibile, e trombolisi se nella fase precoce della formazione del trombo. La TIPS va proposta ai pazienti non migliorati con queste terapie o se queste non possono essere eseguite. Il trapianto epatico è indicato nei pazienti con malattia epatica terminale o in cui la TIPS è fallita.
8. Il tasso di sopravvivenza a 10 anni nei pazienti trattati è intorno a 80% nei centri di riferimento.
9. La peculiarità della patologia e la necessità di competenze molteplici richiedono una gestione multidisciplinare, possibilmente in un centro di riferimento.

MALATTIA VENO OCCLUSIVA EPATICA (VOD) o SINDROME DA OSTRUZIONE SINUSOIDALE

Definizione

La malattia veno occlusiva epatica è una sindrome caratterizzata da epatomegalia dolente, aumento ponderale e ittero¹⁻³. Il termine “sindrome da occlusione sinusoidale” è stato recentemente proposto come più appropriato in base a modelli animali che hanno identificato nell’epitelio sinusoidale il sito di danno primario (fibrosi e ostruzione del flusso venoso), senza necessità di danno concomitante alle venule epatiche. Non tutti concordano con il cambio della nomenclatura.

Incidenza ed Eziologia

- Sino al 1950 le uniche forme riscontrate erano dovute ad ingestione di erbe o infusi contenenti pirrolizidina ed alcaloidi (*Crotalaria*, *Eliotropo*, *Senecio* e *Simfito*). La VOD è stata sporadicamente associata anche a tossicità legata ad alcol, contraccettivi orali o terapia antifungina (terbinafina)^{4,5}.
- La forma oggi più riscontrata è quella dopo trapianto di midollo, parte di uno spettro di insufficienza multiorgano. L’incidenza di VOD dopo trapianto di midollo (0%-70%), è attualmente in forte diminuzione per il timing più precoce del trapianto, l’uso di regimi chemioterapici non mieloablativi e la minore prevalenza di infezione da HCV nei candidati a trapianto⁶; resta alta nei pazienti sottoposti a chemioterapia aggressiva, particolarmente se con ciclofosfamide, busulfano per os o radioterapia ad alte dosi (vedi Tabella).

Fattori di rischio per lo sviluppo di VOD dopo trapianto di midollo
Infezione da HCV pre-esistente al trapianto, se associata a transaminasi $\geq 4 \times$ (OR 2.4)
Alte dosi di terapia radiante > 12 Gy (OR 2.9)
Pregresso trapianto di midollo
Età avanzata
Predisposizione genetica
Regimi mieloablativi con Ciclofosfamide e Busulfano (OR 3) o uso di Carmustide ed Etoposide
L’uso di Busulfano per os è associato a maggior rischio rispetto alla somministrazione e.v.
Trapianto di midollo allogenico è a maggior rischio rispetto a trapianto autologo
Uso di anticorpo monoclonale anti-CD33 (frequenza di VOD 50%-60%)
Uso pre-trapianto di Vancomicina o Aciclovir (non chiaro se per le infezioni o la terapia)
Intervallo di tempo più lungo tra diagnosi di leucemia trapianto di midollo
Portatori della mutazione C282Y della emocromatosi

- La VOD è anche riportata dopo trapianto di organi solidi, in particolare dopo trapianto di rene, associata a terapia long term con azatioprina. Nella casistica più ampia l’incidenza è 2.5% (5/200 reni trapiantati).
- In pazienti sottoposti a trapianto di fegato l’incidenza è 1,9% (19/1023 trapianti di fegato), correlata a numero e gravità dei rigetti acuti e all’uso di azatioprina. Un danno istologico reversibile, clinicamente non manifesto delle venule epatiche è riportato nel 43% delle biopsie in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, maggiormente correlato con l’uso di azatioprina⁷.

Istopatologia

- Le alterazioni istologiche precoci (6-8 giorni dopo terapia citoriduttiva o mieloablativa) sono la perdita delle fenestrature delle cellule sinusoidali e comparsa di spazi nella barriera sinusoidale.
- Lesioni successive sono l'aumento dello spazio subendoteliale e l'assottigliamento delle venule centrolobulari e sublobulari con congestione sinusoidale, stravasamento di emazie nello spazio di Disse e necrosi degli epatociti perivenulari.
- A circa 2 settimane dall'inizio si può osservare deposizione di matrice extracellulare nello spazio subendoteliale e nei sinusoidi ed aumento delle cellule stellate nei sinusoidi.
- In fase tardiva (generalmente dopo 50 giorni), formazione di ponti di fibrosi centro-centroacinarici, responsabili di ipertensione portale post-sinusoidale.
- Il danno prevalente nella zona 3 acinare è dovuto alla metabolizzazione in questa area delle sostanze epatotossiche e a maggiore suscettibilità al danno da terapia radiante.

Presentazione clinica e diagnosi

- La presentazione classica è rappresentata dalla triade aumento ponderale (da ritenzione idrica), epatomegalia dolente ed iperbilirubinemia^{8,9} a insorgenza entro 10-20 giorni dopo trapianto di midollo.
- Dopo trapianto di fegato la VOD può presentarsi ad intervallo variabile (in media 9 settimane dopo il trapianto). La persistenza di ascite a 6 settimane dal trapianto può essere indicativa di ostruzione al deflusso venoso, pertanto la VOD entra in diagnosi differenziale¹⁰.
- La diagnosi di VOD dopo trapianto di fegato, oltre ai segni e sintomi propri, richiede l'esclusione di altre condizioni quali infezioni virali, "graft versus host disease", colestasi secondaria a sepsi, recidiva colestatica di epatite B e C, insufficienza cardiaca congestizia ed infiltrazione neoplastica epatica¹¹.
- I criteri clinici per la diagnosi di VOD sono formalizzati nei criteri di Baltimora e Seattle, i primi più specifici e restrittivi¹².
- Il danno endoteliale che precede la comparsa dei sintomi e può indicare l'evoluzione verso la VOD può essere rilevato da incremento dei livelli plasmatici di PAI-1 (inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno di tipo I), procollagene III, e/o il suo precursore (P-III-P)^{13,14}.

Criteri diagnostici di VOD dopo trapianto di cellule staminali

Criteri di Seattle

almeno due dei tre criteri seguenti entro il primo mese dal trapianto di cellule staminali:

1. Ittero
2. Epatomegalia e dolore al quadrante addominale superiore destro
3. Ascite e/o aumento non giustificabile del peso corporeo

Criteri di Baltimora

Aumento della bilirubina (≥ 2 mg/dL) prima del 21° giorno dopo trapianto di cellule staminali e due dei tre criteri seguenti:

1. Epatomegalia dolente
2. aumento ponderale $>5\%$ rispetto al basale
3. Ascite

Criteria di Seattle modificati

Presenza di due dei seguenti eventi entro 20 giorni dal trapianto di cellule staminali:

1. aumento della bilirubina (2mg/dL)
2. Epatomegalia o dolore al quadrante addominale superiore destro di origine epatica
3. Aumento non giustificato del peso corporeo (> 2% od al basale) per ritenzione di fluidi.

Accertamenti diagnostici

L'esame di primo livello è l'ecografia-doppler :

- permette di verificare la presenza di ascite, epatomegalia, escludere la dilatazione biliare e la presenza di lesioni epatiche.
- Lo studio dei vasi epatici può dimostrare diminuzione o scomparsa del flusso nelle vene sovraepatiche (non discriminante rispetto alla sindrome di Budd-Chiari) ed attenuazione o inversione del flusso portale¹⁵ (non specifico per VOD, segno tardivo). Un aumento della resistenza della arteria epatica sembra essere un indicatore diagnostico sensibile e precoce. Nei pazienti pediatrici, una inversione segmentale del flusso portale correla con VOD precoce¹⁶.
- Tutti questi segni non sono specifici e devono essere interpretati nel contesto clinico¹⁷.

La risonanza magnetica può confermare i dati ecografici, escludere la pericardite costrittiva, la sindrome di Budd Chiari e la infiltrazione epatica.

Valutazione emodinamica e cateterismo delle vene sovraepatiche

- L'accesso transgiugulare permette la misura del gradiente pressorio porto sistemico (HVPG) e l'esecuzione di biopsia epatica¹⁸⁻²⁰.
- La misurazione HVPG permette di distinguere la VOD (HVPG aumentata) dalla GVHD (HVPG > di 9 mmHg in 82% dei pazienti con VOD, verso nessuno dei pazienti con GVHD. HVPG >10mmHg è indicativo di VOD (91% specificità e 86% valore predittivo positivo)³². HVPG maggiore di 20mmHg è indicatore prognostico sfavorevole (mortalità 80%)²¹.

Prognosi

Un modello per stimare la sopravvivenza in pazienti con VOD è stato ricavato da una coorte di pazienti sottoposti a trapianto di midollo. Fattori prognostici sono l'aumento di peso corporeo (% rispetto al basale), livelli di bilirubina, severità di ascite ed edemi periferici. (vedi Tabella) La mortalità della VOD in forma grave è pressoché assoluta. Inoltre un HVPG > 20mmHg è un fattore indipendente di mortalità³⁴.

Classificazione della gravità della VOD dopo trapianto di midollo in base a aumento del peso corporeo (%), concentrazione di bilirubina (picco), presenza di edemi periferici e ascite⁽¹⁾

	Lieve	Moderata	Grave
Aumento peso (%)*	7.0±3.5	10.1±5.3	15.5±9.2
Aumento massimo Bilirubin (mg/dL)* 26.6±15.2	4.7±2.9	7.9±6.6	
% con edemi periferici	23%	70%	85%
% con ascite	5%	16%	48%
Richiesta trasfusionale di PLT (giorno 20)* 118.3±51.8	53.8±27.6	83.6±5	
Mortalità al 100° giorno (tutte le cause)	3%	20%	98%

* media e DS

La prognosi della VOD dopo trapianto di fegato non è definitivamente chiarita: la serie più ampia, pubblicata da Sebagh et al riporta una mortalità del 63% (12 su 19); la bassa incidenza di VOD dopo trapianto di fegato non ha permesso la identificazione di fattori predittivi specifici; si applicano i criteri per la VOD dopo trapianto di midollo. Cause di morte sono insufficienza epatica, complicanze correlate alla ipertensione portale ed insufficienza renale¹².

Profilassi della VOD

- In caso di uso di agenti mieloablativi come il Busulfano, il monitoraggio dei livelli sierici in corso di terapia può minimizzare il danno epatico²².
- La profilassi con acido ursodesossicolico (UDCA), in ragione delle sue attività antiossidanti e anti-apoptotiche sulle cellule epatiche, è stata valutata in 4 trial randomizzati²³⁻²⁶. I primi due hanno mostrato un significativo effetto favorevole di UDCA 600mg/die, prevenendo la comparsa di VOD dopo trapianto di midollo (incidenza di VOD 15% vs 40% e 3% vs 18.5%)^{40,41}, mentre nei due più recenti non si sono avuti benefici dell'UDCA (da solo od in associazione con eparina). Nei trial in cui UDCA è stato somministrato alla dose di 12/mg/Kg/die, è stato riportata una complessiva riduzione della mortalità ed una riduzione della incidenza di GVHD^{42,43}.
- La prostaglandina E1 è un vasodilatatore con proprietà protettive sull'endotelio ed effetto anti-trombotico²⁷. Uno studio non randomizzato ha dimostrato che PGE1 in combinazione con eparina o eparina in combinazione con tPA sono efficaci nel ridurre l'incidenza VOD nel gruppo trattato con PGE1 (12.2% versus 25.5%), riscontro confermato in un trial randomizzato pubblicato come abstract²⁸. Tuttavia lo studio randomizzato più recente che ha arruolato 24 pazienti utilizzando PGE1 da sola non ha dimostrato efficacia ed è stato caratterizzato da effetti collaterali seve-

ri in tutti i pazienti²⁹.

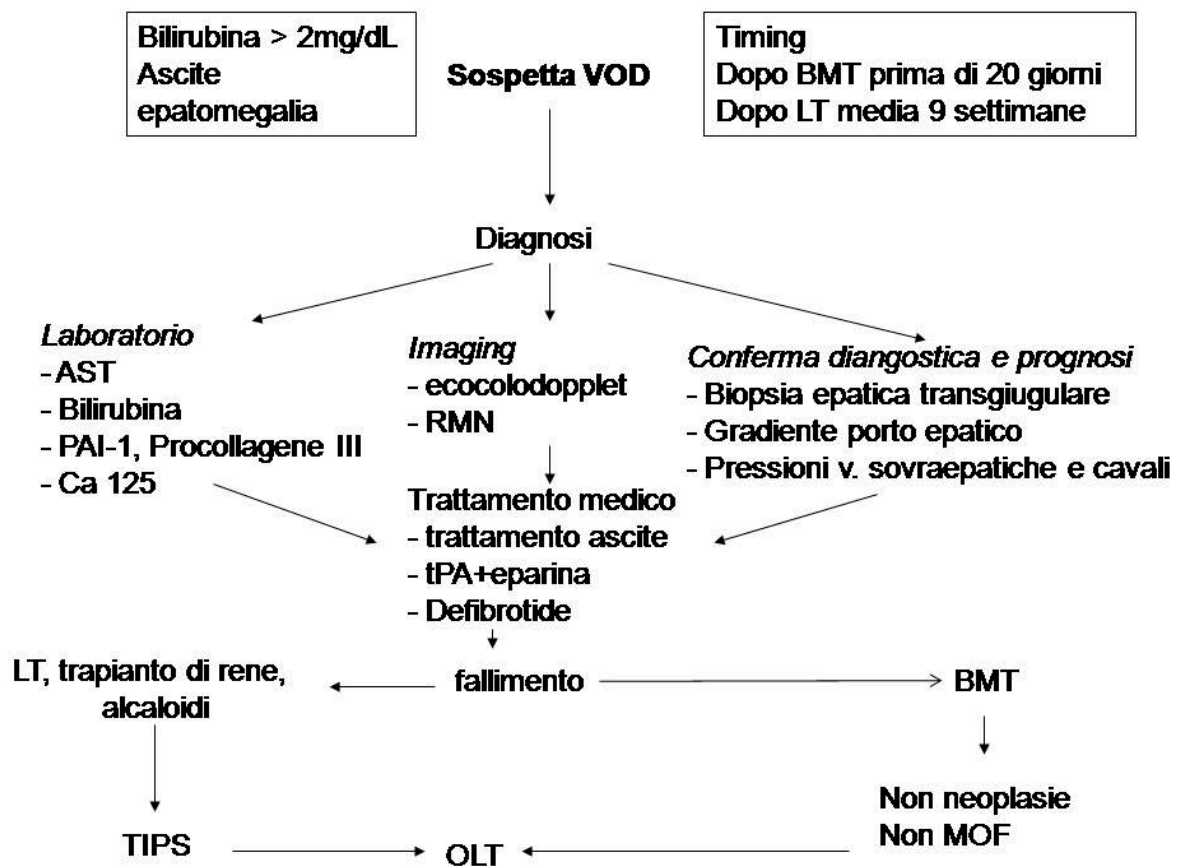
- Altri agenti antitrombotici sono stati utilizzati in un numero ridotto di trial randomizzati. Solo uno studio ha dimostrato la efficacia della somministrazione endovenosa di eparina³⁰.
- L'uso di concentrati di Antitrombina non è stato efficace nel prevenire la VOD in uno studio randomizzato³¹.

Terapia della VOD

- Il trattamento della VOD grave consiste essenzialmente nelle terapie di supporto (terapia dell'ascite, supporto meccanico renale o ventilatorio in corso di insufficienza multiorgano, decontaminazione intestinale e terapia antibiotica profilattica)³², perché non esistono terapie specifiche sicuramente efficaci. Le forme lievi e moderate si risolvono spontaneamente nel 75%-80% dei casi.
- L'evidenza istologica di microtrombi nei sinusoidi e deposizione di fibrina nelle venule terminali ha promosso terapie fibrinolitiche, associate o meno alla terapia anticoagulante³³⁻³⁵. Attualmente sono stati trattati 130 pazienti con tPA (attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante) con tasso di risposta del 30% nella serie più ampia riportata in cui i pazienti sono stati trattati anche con eparina³⁶. Tuttavia non vi è stata risposta alla terapia in pazienti con VOD grave associata a MOF, o insufficienza respiratoria o renale. Complicanze emorragiche si sono avute nel 24% dei pazienti.
- La somministrazione di Antitrombina e Proteina C o PGE1 non si è dimostrata efficace³⁷.
- L'uso di defibrotide (acido polideossiribonucleico derivato da mucosa porcina o bovina con proprietà protettive dell'endotelio, profibrinolitiche e antitrombotiche) è attualmente il gold standard per la terapia della VOD grave. Nella casistica più ampia pubblicata (VOD grave con MOF) l'infusione ev ogni 6 ore di 10-60mg/Kg/die ha ottenuto una risposta del 36% e una sopravvivenza del 35% a 100 giorni dopo trapianto di midollo, senza eventi avversi³⁸⁻³⁹. I fattori predittivi di risposta alla terapia con defibrotide sono stati giovane età e trapianto di midollo autologo, mentre uso di regimi condizionanti basati su busulfano e encefalopatia epatica sono predittivi di prognosi sfavorevole. La diminuzione dei livelli sierici di creatinina e PAI-1 in corso di trattamento sono associate con risposta e migliore sopravvivenza.
- Solo due pazienti con VOD grave dopo trapianto epatico, trattati con defibrotide, sono riportati in letteratura. Solo uno è sopravvissuto⁴⁰.
- La TIPS può decomprimere i sinusoidi, risolvere l'ipertensione portale e prevenire la comparsa di insufficienza renale in pazienti con VOD grave. Sono riportati in letteratura 27 pazienti con VOD grave, in massima parte dopo trapianto di midollo, trattati con TIPS: la sopravvivenza è stata 20%⁴¹. Cause di morte, solitamente tra la prima e la terza settimana dopo la diagnosi sono state MOF, sepsi o emorragia dovuta alle concomitanti malattie ematologiche, complicanze correlate alla ipertensione portale o insufficienza renale.
- In pazienti trapiantati di fegato che hanno sviluppato VOD, 4 sono stati trattati con TIPS: un paziente è deceduto, uno è stato ritrapiantato⁴¹. Recentemente è stato segnalato un successo terapeutico della TIPS in due pazienti sottoposti a trapianto di fegato con VOD grave: uno ha avuto una risoluzione completa del quadro istologico ed uno ha risolto l'ipertensione portale, senza modificazioni istologiche residue a 16 mesi dalla TIPS⁴².
- I dati della letteratura sono insufficienti per raccomandare la TIPS nei pazienti con VOD severa dopo trapianto di midollo. La TIPS è invece una opzione da considerare in caso di fallimento della terapia con defibrotide in pazienti sottoposti a trapianto di rene o fegato, in cui la patologia è solitamente confinata ad un solo organo e non vi è MOF.

- Il trapianto di fegato come terapia per la VOD è stato riportato solamente in case reports in pazienti con forma grave che non hanno risposto alla terapia medica. La presenza di neoplasie ematologiche o MOF sono una controindicazione.
- Quando vi è comparsa di VOD grave dopo trapianto di fegato un re-trapianto è eseguibile, poiché l'unico organo compromesso è il fegato.

Algoritmo diagnostico terapeutico per la gestione della VOD¹



Legenda: VOD: veno occlusive disease; BMT, trapianto di midollo; LT: trapianto di fegato; MOF: multi organ failure; TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt

BIBLIOGRAFIA

1. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-122
2. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995;85:3005-3020
3. Richardson PG, Guinan EC. The pathology, diagnosis and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches. *Br J Haematol* 1999;107:485-493
4. Alpert LT. Veno-occlusive disease of the liver associated with oral contraceptives: a case report and review of literature. *Human Pathology* 1976;7:709-718
5. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of neo-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:584-588
6. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim SE, Park CJ, Chi HS, Lee MS, Lee JS, Kim WK, Lee KH. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2005;84: 321-330
7. M Sebah, M Debette, D Samuel, JF Emile, B Falissard, V Cailliez, D Shouval, H Bismuth, M Reynès. "Silent" presentation of veno-occlusive disease after liver transplantation as part of the process of cellular rejection with endothelial prediction. *Hepatology* 1999;30:1144-1150
8. Jones RJ, Lee KSK, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Barine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Sarl R. Veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-783
9. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-267
10. Ben-Ari Z. Ascites after liver transplantation - a mystery. *Liver transplantation* 2004;10:1221
11. Costa F, Choy CG, Seiter K, Hann L, Thung SN, Michaeli J. Hepatic outflow obstruction and liver failure due to leukemia cell infiltration in chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 30:403-410
12. Blostein MD, Paltiel OB, Thibault A, Rybka WB. A comparison of clinical criteria for the diagnosis of veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10:439-443
13. Eltumi M, Trivedi P, Hoobs JR, Portmann B, Cheeseman P, Downie C, Risteli J, Risteli L, Mowat AP. Monitoring of venoocclusive disease after bone marrow transplantation by serum aminopropeptide of type III procollagen. *Lancet* 1993;342:518-521
14. Rio B, Bauduer F, Arrogro JP, Zittoun R. N-terminal peptide of type III procollagen: a marker for the development of hepatic veno-occlusive disease after BMT and a basis for determining the timing of prophylactic heparin. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:471-472
15. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Bennaceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of Doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation* 2002;74:60-66
16. Ghersin E, Brook OR, Gaitini D, Engel A. Color Doppler demonstration of segmental portal flow reversal: an early sign of hepatic veno-occlusive disease in an infant. *J ultrasound Med* 2003;22: 1103-1106
17. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005;23:11-25
18. Carreras E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rozman C. Transvenous liver biopsies in marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:1375
19. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, McDonald GB. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow recipients. *Transplantation* 1995;59:1015-1022
20. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Lodato F, Marelli L, Manousou P, Patch D, Sturniolo GC, Burroughs AK. The transjugular route: the key hole to the liver world. *Dig Liver Dis.* 2007;39(2):105-116
21. Bearman SI, Anderson GL, Mori M et al Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1993;11:1729-1736
22. McCune JS, Gibbs JP, Slattery JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000;39:155-165

23. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, Snyder M, Lewis SK, Allerton JP, Thompson JM. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:975–981
24. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A, Okamoto S, Aotusuka N, Saito K, Nishimura M, Oh H, Matsuzaki M, Takahashi S, Yonekura S. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic venoocclusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2000;64:32–38
25. Park SH, Lee MH, Lee H, Kim HS, Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Yoon SS, Kang WK, Park K, Park CH, Kim SW. A randomized trial of heparin plus ursodiol vs. heparin alone to prevent hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:137–143
26. Giles F, Garcia-Manero G, Cortes J, Thomas D, Kantarjian H, Estey E. Ursodiol does not prevent hepatic venoocclusive disease associated with Mylotarg therapy. *Haematologica* 2002; 87: 1114–1116
27. Vaughan DE, Plavin SR, Schafer AI. PGE1 accelerates thrombolysis by tissue plasminogen activator. *Blood* 1989;73:1213–1217
28. Gluckman E, Jolivet I, Scrobhaci ML. Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1990;74:277–281
29. Bearman SI, Shen D, Hinds MS, Hill HA, McDonald GB. A phase I/II study of prostaglandin E1 for the prevention of hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1993;84:724–730
30. Attal M, Huguet F, Rubie H, Huynh A, Charlet JP, Payen JL, Voigt JJ, Brousset P, Selves J, Muller C, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 1992;79(11):2834–2840
31. Haussmann U, Fischer J, Eber S, Scherer F, Seger R, Gungor T. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica* 2006;91(6):795–800
32. Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In *Hematopoietic Cell Transplantation* edn 2 Edited by Forman SJ, Blume KG, Thomas ED Oxford. Blackwell Publishing 1998
33. Lee JH, Lee KH, Choi JS, Zang DY, Kim SB, Kim SW, Suh C, Lee JS, Kim WK, Lee YS, Kim SH. Venocclusive disease (VOD) of the liver in Korean patients following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): efficacy of recombinant human tissue plasminogen activator (rt-PA) treatment. *J Korean Med Sci* 1996;11:118–126.
34. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 1992;80:2458–2462
35. Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1101–1104
36. Bearman SI, Lee JL, Baron AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997;89:1501–1506
37. Morris JD, Harris RE, Hashmi R, Sambrano JE, Gruppo RA, Becker AT, Morris CL. Antithrombin—III for the treatment of chemotherapy - induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:871–878
38. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, Wheeler C, Nath R, Hoppensteadt D, Kinchla NM, Neuberg D, Waler EK, Antin JH, Soiffer R, Vredenburgh J, Lill M, Woolfrey AE, Bearmani SI, Iacobelli M, Fareed J, Guinan EC. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in efficacy without significant toxicity in a high riskj population. *Blood* 1998;92:737-744
39. Chopra R, Eaton JD, Grassi A, Potter M, Shaw B, Salat C, Naumeister P, Finazzi G, Iacobelli M, Bowyer K, Prentice HG, Barbui T. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *Br J Haematol* 2000;111:1122-1129
40. Mor E, Pappo O, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Shapira Z, Tur-Kaspa R et al. Defibrotide for the treatment of veno-occlusive disease after liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:1237-1240.
41. Senzolo M, Cholongitas E, Patch D, Burroughs AK. TIPS for veno-occlusive disease: is the contraindication real? *Hepatology* 2005;42:240-241
42. Senzolo M, Patch D, Cholongitas E, Triantos C, Marelli L, Stigliano R, Chillon A, Burroughs A. Severe venocclusive disease after liver transplantation treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Transplantation* 2006;82:132-135
43. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, Burra P, Burroughs AK. Venocclusive disease: update on clinical management. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3918-3924

MALFORMAZIONI VASCOLARI EPATICHE NELLA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA (HHT) O SINDROME DI RENDU OSLER WEBER

Definizione

La teleangiectasia emorragica ereditaria (sigla inglese HHT) o malattia di Rendu-Osler-Weber è un disordine genetico caratterizzato da teleangiectasie cutanee e mucose e da malformazioni vascolari viscerali, con una prevalenza stimata di 1-2 casi/10.000 abitanti.

La lesione caratteristica dell'HHT, la teleangiectasia, è una connessione diretta tra arteriola e vena senza interposizione del letto capillare¹.

Diagnosi di HHT

La diagnosi è clinica ed è basata sulla presenza dei seguenti criteri: epistassi, familiarità, teleangiectasie cutanee e malformazioni vascolari viscerali². È considerata certa in presenza di 3 o 4 dei precedenti criteri, sospetta con due criteri ed improbabile con un solo criterio (Tab.1).

Da pochi anni è possibile eseguire test genetici che individuano le mutazioni responsabili presenti nei geni responsabili della sindrome, ovvero endogлина sul cromosoma 9q e ALK1 sul cromosoma 12q. Le due forme, geneticamente distinte ma sovrapponibili nel quadro clinico, sono definite, rispettivamente, HHT1 e HHT2. Esse comprendono circa il 90% dei casi totali di HHT. Nel restante 10% si ipotizza la presenza di mutazioni in geni localizzati su altri cromosomi (5 o 7), non ancora ben identificati. La penetranza è fortemente dipendente dall'età e diventa quasi completa all'età di 40 anni. La presenza, severità e l'età di insorgenza delle differenti manifestazioni variano considerevolmente anche tra i membri della stessa famiglia che presentano la stessa mutazione genetica; ciò rende difficile la diagnosi clinica in alcuni casi, specialmente nei giovani soggetti. Nelle famiglie con mutazione identificata, il test genetico consente di confermare o escludere con certezza l'HHT nei soggetti clinicamente sospetti³.

Prevalenza delle malformazioni vascolari viscerali

- Le malformazioni vascolari, in particolare cerebrali, polmonari ed epatiche, sono spesso asintomatiche, ma possono causare gravi problemi clinici. Le malformazioni vascolari cerebrali sono presenti nel 9-20% di pazienti HHT1 e 0-4% di pazienti HHT2, mentre le malformazioni vascolari polmonari hanno una prevalenza di 54-75% in HHT1 e di 12-44% in HHT2⁽⁴⁻⁵⁾.
- Lo screening delle malformazioni vascolari polmonari è attualmente raccomandato per poter trattare in fase presintomatica alterazioni potenzialmente minacciose per la vita. La terapia consiste nell'embolizzazione terapeutica delle malformazioni vascolari polmonari con diametro dell'arteriola afferente >3 mm, cioè nell'occlusione della malformazione generalmente con spirali metalliche e conseguente riassorbimento spontaneo del sacco aneurismatico associato⁽⁶⁾.
- Non c'è invece consenso sulla necessità-utilità dello screening per le malformazioni vascolari cerebrali.
- Lo screening delle malformazioni vascolari epatiche è raccomandabile nei soggetti con assenza di diagnosi clinica certa (con la sola presenza di 1 o 2 criteri diagnostici di Curaçao) e/o in quelli in cui il test genetico non sia conclusivo o disponibile⁽⁷⁻⁸⁾.
- **Malformazioni vascolari epatiche** sono osservate nel 32-72%⁽⁹⁻¹⁰⁾ dei pazienti con HHT esaminati con Doppler US e fino al 74% usando TC multistrato⁽¹¹⁾.

- Uno studio recente controllato in cieco ha confrontato, in modo sistematico, la sensibilità dell'indagine ultrasonografica e della TC multistrato nella diagnosi delle malformazioni vascolari epatiche nell'HHT, dimostrando che lo studio Doppler US individua malformazioni vascolari epatiche nel 85% dei pazienti HHT, con sensibilità analoga alla TC multistrato⁽⁸⁾. La selezione dei pazienti (diversa nei vari studi), sottoposti a screening strumentale per malformazioni vascolari epatiche e la variabilità regionale del genotipo verosimilmente influenzano i dati raccolti⁽⁷⁾.

Fisiopatologia delle malformazioni epatiche nell'HHT

L'entità del coinvolgimento epatico in corso di HHT è molto variabile, da piccole teleangiectasie, senza significato clinico, a voluminose malformazioni arterovenose.

Tre tipi di shunt intraepatici, spesso coesistenti, sono possibili :

- tra arteria epatica e vene sovraepatiche;
- tra arteria epatica e rami portalì;
- tra rami portalì e vene sovraepatiche.

Possibili conseguenze sono: scompenso cardiaco ad alta gittata, ipertensione portale, colangite ischemica, encefalopatia epatica⁽¹²⁾.

- I vasi anomali possono essere circondati da tessuto fibroso con espansione delle aree portalì o fibrosi settale, in assenza di noduli rigenerativi completi.
- I difetti di perfusione parenchimale possono indurre una reazione rigenerativa diffusa o focale (iperplasia nodulare focale, FNH). La FNH nei pazienti con coinvolgimento epatico da HHT ha una prevalenza 100 volte superiore a quella della popolazione generale.
- La presenza di fibrosi, noduli di rigenerazione ed ipertensione portale può far diagnosticare erroneamente una cirrosi¹³. Questa entità è invece definita "pseudocirrosi" e non si associa ad insufficienza epatica. Casi di vera cirrosi epatica in corso di HHT sono dovuti a infezione virale acquisita con le trasfusioni e sono oggi rari.
- L'ipertensione portale è dovuta a shunt artero-portale e/o a iperplasia nodulare rigenerativa.
- La presenza di shunt artero-venosi può causare ischemia dei dotti biliari (il cui apporto ematico deriva solo dalla arteria epatica) cui segue colestasi (fosfatasi alcalina e gamma-gt 3-10 volte sopra la norma) o più raramente necrosi duttale e colangite, evento catastrofico che è stato anche indicato come "disintegrazione epatica".

Diagnosi di coinvolgimento epatico da HHT

Tecniche di imaging sensibili sono: eco-Doppler, TC o MRI.

L'eco-Doppler è stato proposto per lo screening, per la sua accuratezza, innocuità, disponibilità, ripetibilità e basso costo⁽⁷⁻⁸⁾.

La gravità del coinvolgimento epatico e la valutazione delle conseguenze emodinamiche (ipertensione portale, scompenso cardiaco ad alta gittata), oppure la presenza di lesioni focali epatiche, possono richiedere altre valutazioni: TC multistrato, MRI, angiografia, ecocardiografia, cateterismo cardiaco, esofago-gastroscopia.

La biopsia epatica è invece controindicata in pazienti con sospetta o provata HHT, sia per la tipizzazione di lesioni focali che nel sospetto di epatopatia diffusa, per il possibile sanguinamento da malformazioni vascolari epatiche⁷.

Terapia

Oltre il 90% dei soggetti con coinvolgimento epatico è asintomatico e non richiede alcun trattamento. Nei pazienti sintomatici il trattamento dipende dal tipo di complicanza:

- Lo scompenso cardiaco ad alta gittata risponde, nella maggior parte dei casi, a un trattamento medico intensivo.
- Le complicanze dell'ipertensione portale (sanguinamento da varici esofagee, ascite) vengono trattate come per il paziente cirrotico.
- La colangite è trattata con antibiotici, ma la prognosi è severa.
- secondo esperienze preliminari la TIPS non è indicata, per il rischio di aggravamento dello stato iperdinamico e lo scompenso cardiaco ad alta gittata.

In caso di fallimento delle terapie di prima linea sono possibili trattamenti alternativi, più invasivi:

- Per lo scompenso cardiaco refrattario è utilizzata la embolizzazione transarteriosa delle fistole epatiche; si tratta di un trattamento palliativo gravato da rischi (anche gravi o fatali, tipo necrosi epatica), che può essere considerato come opzione da riservare a pazienti non candidabili a trapianto epatico⁷.
- Il trattamento radicale è il trapianto di fegato, le cui principali indicazioni sono : scompenso cardiaco refrattario, necrosi biliare e ipertensione portale non controllata. Nei casi riportati in letteratura (meno di 50) la mortalità postoperatoria è stata circa 10%; i risultati a lungo termine sono favorevoli nella maggioranza degli altri casi¹⁴.

In conclusione:

- La diagnosi del coinvolgimento epatico nella HHT può essere ottenuta con eco-Doppler, TC multistrato o Risonanza Magnetica (l'eco-Doppler è l'esame di prima linea)
- nei pazienti con HHT e malformazioni vascolari epatiche la biopsia è controindicata per il rischio di sanguinamento (attenzione a casi misconosciuti di HHT con coinvolgimento epatico che inducono erroneamente alla biopsia!).
- Nel sospetto di epatopatia parenchimale deve essere avviato lo studio della funzionalità epatica mediante gli esami di laboratorio appropriati (gli indici di colestasi possono essere alterati ed una modesta colestasi ha scarso significato clinico).
- Il riconoscimento di lesioni focali (che non siano cisti semplice o angioma tipici) deve condurre ad appropriato screening con tecniche radiologiche (TC o RM) e di laboratorio. Si deve ricordare che la prevalenza della FNH nei pazienti con HHT e malformazioni vascolari epatiche è 100 volte più alta che nella popolazione generale.
- Trattamento dei pazienti sintomatici: oltre alle terapie mediche o endoscopiche codificate (sclerosi/legatura delle varici esofagee), il trapianto di fegato, resta l'intervento risolutivo nei casi gravi e non responsivi a terapia medica intensiva.

Tabella 1. HHT: criteri diagnostici di Curaçao²

Criteri diagnostici	
Epistassi	Rinorragie spontanee, ricorrenti
Teleangiectasie	Multiple, nelle sedi tipiche (labbra, cavo orale, naso, dita)
Malformazioni vascolari viscerali	Polmonari, epatiche, cerebrali, midollari, gastrointestinali (teleangiectasie) con o senza sanguinamento
Storia familiare	Parente di primo grado affetto da HHT (secondo questi criteri)
La diagnosi di HHT è	
Certa	Presenza di tre criteri
Possibile/sospetta	Presenza di due criteri
Improbabile	Presenza di un criterio

BIBLIOGRAFIA

- Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI jr. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;14: 918-24
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-7.
- Sabbà C. A rare and misdiagnosed bleeding disorder: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3: 2201-2210
- Sabbà C, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, Dicuonzo F, Guanti G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features of ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 2007;5:1149-57
- Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H; French-Italian-Rendu-Osler Network. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med.* 2007;9:14-22.
- Pollak JK, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbown N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2004;17:35-44.
- Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Sabbà C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040-6
- Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, Scardapane A, Sabbà C. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color doppler versus multislice CT study. *J Hepatol* 2008 (in press).
- Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348-55.
- Ocran K, Rickes S, Heukamp I, Wermke W. Sonographic findings in hepatic involvement of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultraschall Med* 2004;25:191-94.
- Ianora AA, Memeo M, Sabbà C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004;230:250-9.
- Garcia-Tsao G, Korzenik R, Young L, Henderson K, Dhanpat J, Byrd B, Pollak JS, White RI Jr. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 2000;343: 931-936.

13. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, Zambelli A. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. *Dig Liver Dis.* 2005;37:635-43.
14. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabbà C, Neuhaus P, Klempnauer J, Belghiti J, Pirenne J, Manton G, Rogiers X, Gonze D, Boillot O, and the European Liver Transplant Association. Liver Transplantation For Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Report Of The European Liver Transplant Registry. *Ann Surg* 2006; 244:854-62



CENTRI DI RIFERIMENTO IN ITALIA:

CREMA: Centro per la Diagnosi, Sorveglianza e Terapia della Teleangiectasia Emorragica Ereditaria, Ospedale Maggiore di Crema, Presidio della Rete Nazionale Malattie Rare, Responsabile: Dott.ssa Elisabetta Buscarini, Tel 0373 280726-278, e-mail ebuscarini@rim.it

BARI: Centro Universitario Interdipartimentale per lo studio e la ricerca dell'HHT e Centro di Eccellenza Ospedaliero per le malattie Rare, Azienda Ospedaliera Policlinico ed Università di Bari, Direttore Prof. C. Sabbà, tel 080-5592773 cell. 335 1980390, e-mail: c.sabba@dimimp.uniba.it
website www.hht-italia.com

DISORDINI VASCOLARI DEL FEGATO

**A cura della commissione “Disordini vascolari del fegato”
Dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)**

Coordinatore: Massimo Primignani

Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena
U.O Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Via Pace n. 9; 20122 Milano
Tel: 02/55035309
e-mail: massimo.primignani@policlinico.mi.it

Membri della Commissione:

Lia Bellis	Marino (Roma)	bellislia@yahoo.com
Elisabetta Buscarini	Crema (Milano)	ebuscarini@rim.it
Tullia De Feo	(Milano)	tullia.defeo@policlinico.mi.it
Adriano De Santis	(Roma)	adsdmc@tin.it
Federica M. Fabris	(Milano)	sirbaf@tin.it
Maria Guido	(Padova)	guido@unipd.it
Umberto Maggi	(Milano)	u.maggi@tiscali.it
Ida Martinelli	(Milano)	Martinçpoliclinico.mi.it
Manuela Merli	(Roma)	manuela.merli@uniroma1.it
Antonio Nicolini	(Milano)	anicolini@policlinico.mi.it
Oliviero Riggio	(Roma)	oliviero.riggio@uniroma1.it
Giorgio Rossi	(Milano)	giorgio.rossi@unimi.it
Carlo Sabbà	(Bari)	c.sabba@dimimp.uniba.it
David Sacerdoti	(Padova)	david.sacerdoti@unipd.it
Francesco Salerno	(Milano)	francesco.salerno@unimi.it
Marco Senzolo	(Padova)	marcosenzolo@hotmail.com
Francesco Vizzutti	(Firenze)	fvizzutti@hotmail.com

*Il documento è stato realizzato con il contributo del “Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie”
Astellas Pharma S.p.A., Bayer Schering Pharma, Bristol Myers-Squibb S.r.l.,
Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Grifols Italia S.p.A.,
I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano “G. Lorenzini” S.p.A., Kedrion S.p.A.,
Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.*