



A.I.S.F.

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

**IMAGING E VALUTAZIONE
EMODINAMICA NELLA
DIAGNOSTICA EPATOLOGICA**

A cura della Commissione
**“IMAGING E VALUTAZIONE EMODINAMICA
NELLA DIAGNOSTICA EPATOLOGICA”**
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)

Finito di stampare Febbraio 2003



INDICE

| | |
|----------------------------------------|----|
| Introduzione | 5 |
| Schede tecniche | 6 |
| Ecografia | 6 |
| Eco-Doppler | 8 |
| Tomografia computerizzata | 11 |
| Risonanza magnetica | 13 |
| Epatopatie diffuse | 14 |
| Steatosi, epatite acuta e cronica | 14 |
| Cirrosi | 17 |
| Ipertensione portale | 18 |
| Shunts chirurgici e TIPS | 22 |
| Patologia biliare | 28 |
| Lesioni focali epatiche benigne | 33 |
| Liquide | 33 |
| Solide | 40 |
| Lesioni focali epatiche maligne | 46 |
| Trapianto di fegato | 59 |
| Emodinamica epatica invasiva | 73 |



Introduzione

Le malattie epatiche presentano un ampio spettro di gravità e di sintomatologia, senza una stretta correlazione tra le due. Il laboratorio in alcune situazioni può essere diagnostico, in altre è di minore utilità. L'imaging rappresenta pertanto un punto chiave nella diagnostica epatologica, in particolare con l'avvento dell'era ecografica. L'ecografia infatti, grazie alla sua non-invasività e diffusione, risulta essere la prima indagine eseguita in caso di sospetto problema epatico, riservando alle altre metodiche le eventuali fasi successive. Poiché il sistema vascolare epatico ed extra-epatico è interessato in molte delle patologie di questo organo, il suo studio è parte integrante della diagnostica. Se in passato lo studio emodinamico era limitato dall'invasività delle metodiche (arteriografia, cateterismo delle vene sovraepatiche), oggi, con la diffusione dell'esame Doppler e degli esami TC, RM, ed ecografici con mezzi di contrasto vascolari, l'aspetto emodinamico è divenuto spesso indispensabile ai fini diagnostici (ipertensione portale, lesioni focali, trapianto etc.). Ciononostante le metodiche invasive possono essere ancora indispensabili in molte situazioni. Il problema è di razionalizzare l'iter diagnostico sia per gli operatori che per i fruitori, al fine di migliorare l'efficacia diagnostica evitando lo sperpero di denaro ed inutili angosce per il paziente. Le informazioni desumibili con le differenti tecniche devono quindi essere utilizzate in modo interattivo per poter ottenere la corretta diagnosi. Non si può poi dimenticare come esami eseguiti per motivi diversi o per nessun motivo portino spesso al riscontro casuale di alterazioni epatiche che a volte portano fuori strada anche il medico curante.

Per tale motivo abbiamo ritenuto opportuno di redigere un documento che rappresenti non solo lo stato dell'arte dell'imaging e dell'emodinamica nella diagnostica epatologica, ma anche la base per un confronto con gli operatori del settore epatologico al fine di ottenere un miglioramento basato sul riscontro clinico quotidiano.

Il presupposto da cui si è partiti è stato quello di considerare l'ecografia come esame di primo livello, in base al quale impostare successivi approfondimenti o conferme con altre metodiche più costose e/o invasive che devono essere utilizzate con razionalità.

Ci rivolgiamo quindi ai soci AISF, ai quali è indirizzato questo lavoro, confidando in un ritorno in grado di migliorare queste linee guida e di poterle quindi ripresentare a breve scadenza più complete ed adeguate alle esigenze di una moderna epatologia.

SCHEMA TECNICA

Esame ecografico del fegato

Nella valutazione ecografica per sospetta patologia epatobiliare si ritiene utile che l'operatore debba indicare:

DIMENSIONI:

normali (diametro longitudinale Lobo dx ≤ 15 cm), aumentate o ridotte, ipertrofia del lobo caudato.

CARATTERISTICHE ECOSTRUTTURALI:

ecostruttura normale; addensata (bright liver); granulosa (coarse pattern); granulosa e nodulare (coarse nodular pattern)

CARATTERISTICHE DELLA SUPERFICIE E DEI MARGINI:

superficie: regolare, irregolare, nodulare;

marginari: acuti, arrotondati.

EVIDENZA DI LESIONI FOCALI: quando evidenziate vanno definite:

- sede (secondo la classificazione segmentaria di Coinaud);
- dimensioni (1 o più diametri a secondo che la lesione sia rotondeggiante o no)
- caratteristiche ecostrutturali;
- regolarità/irregolarità dei margini;
- presenza/assenza di effetto massa su strutture vascolari e/o biliari con indicazione di eventuale trombosì associata e/o dilatazione dell'albero biliare;

Se disponibile modulo Doppler (vedi scheda apposita):

- presenza/assenza di segnali vascolari;
- sede di eventuali segnali vascolari (perilesionali e/o intralesionali);
- caratteristiche dei segnali vascolari all'analisi spettrale (arteriosi/ venosi; eventuali parametri quantitativi quali picco di frequenza ed RI nel caso di tracciati arteriosi)

PRESENZA DI SEGNI DI IPERTENSIONE PORTALE: vanno indicati:

- calibro dei vasi del sistema venoso portale (vena porta, eventualmente vena splenica e mesenterica superiore);
- espansibilità dei vasi con la cinetica respiratoria;
- pervietà dei rami extra e intraepatici;
- evidenza di circoli collaterali;
- caratteristiche della milza: diametro bipolare/area di sezione; ectasia delle radici venose all'ilo;
- evidenza di versamento ascitico;

Se si riscontra una epatopatia cronica ed è disponibile un modulo Doppler descrivere i parametri Doppler descritti nella scheda apposita:

- caratteristiche Doppler flussimetriche del flusso portale: presenza/assenza; direzione epatopeta/epatofuga;
- parametri quantitativi: velocità media portale; eventuale RI dell'arteria splenica intraparenchiale e delle arterie renali interlobari;



VENE SOVRAEPATICHE (vedi anche scheda Doppler): indicando:

- pervietà;
- calibro: regolare/assottigliate/dilatate (eventualmente specificare misura e sede misurazione).
Le vene epatiche normali hanno un calibro inferiore a 10 mm allo sbocco, con progressivo e regolare restringimento a monte verso la periferia del fegato.

Se è disponibile un modulo Doppler descrivere i parametri Doppler descritti nella scheda apposita:

- profilo flussimetrico: regolare o trifasico/bifasico/continuo/con accentuazione della componente reflua.

PRESENZA DI LINFOADENOMEGALIE DEL LEGAMENTO EPATODUODENALE

indicare dimensioni, forma ed orientamento diagnostico.

ASSOCIATA PATOLOGIA BILIARE: evidenza di:

- colelitiasi e/o sabbia biliare;
- caratteristiche della parete colecistica;
- eventuale dilatazione dell'albero biliare.

SCHEMA TECNICA

Esame Doppler del fegato

Attrezzatura e preparazione paziente:

- ecografo real-time, con Doppler pulsato e color Doppler (gli apparecchi con color e power Doppler più recenti sono raccomandati, specie nello studio delle lesioni focali).
- sonde di tipo convex oppure settoriali a frequenza ultrasonora compresa tra 3.5 e 5 MHz.
- Color e/o Power Doppler: in molte situazioni rendono più accurato l'esame (ad esempio mappe neovascolarizzazione tumorale, trombosi portale parziale, ecc) abbreviano i tempi (identificazione decorso e asse vena porta), e sono pertanto pressoché indispensabili per l'esecuzione di un esame ecoDoppler addominale.
- il malato va studiato in posizione supina, a digiuno da almeno cinque-sei ore, possibilmente al mattino, in condizioni di riposo. Le misure quantitative venose vanno effettuate in condizioni di respirazione normale sospesa, mentre quelle arteriose si possono rilevare anche in inspirio.

Velocità del flusso portale e indice di congestione.

Le seguenti modalità sono consigliate per ottimizzare la riproducibilità:

- Scansione longitudinale della vena porta.
- Collocazione del volume campione al centro della vena porta, nel tratto che incrocia l'arteria epatica, in modo da coprire circa la metà del diametro del vaso.
- Angolo Doppler uguale o inferiore a 55°
- PRF=4kHz e filtro di parete=100 Hz (ridurre a 50 Hz nel caso di velocità molto basse)
- Registrazione possibilmente contemporanea dei tracciati Doppler e bidimensionale se attuabile con l'apparecchiatura in uso
- Calcolo della media delle velocità massime della vena porta ottenuto registrando due cicli cardiaci compresi tra tre artefatti da parete arteriosa. La velocità di flusso portale è molto variabile con le diverse apparecchiature ma possono essere considerati normali valori >15 cm/sec.
- Misurazione del diametro della vena porta dalla superficie luminale della parete anteriore a quella della parete posteriore (come descritto nel paragrafo precedente).
- Utilizzazione della media di tre misurazioni affidabili.
- indice di congestione della vena porta (CI): rapporto tra area di sezione della vena porta in cm² e velocità media del flusso ematico nella medesima sede espresso in cmxsec. Possono essere considerati normali valori di CI < 0,08

Vene sovraepatiche.

Vanno valutate in una scansione che ne visualizzi l'asse maggiore. Il Color Doppler può già indirizzare sulla presenza o assenza di fascietà di flusso sulla base dei cambiamenti ciclici di colore tra rosso e blu. Il power Doppler non è invece utile. Il color Doppler va comunque sempre integrato con la flussimetria, da ottenersi con campionamento in prossimità dello sbocco in vena cava (tra 1 e 3 cm dalla confluenza). Il volume campione può essere dimensionato grande circa come il calibro della vena. Il PRF va regolato sulla base dell'angolo di incidenza, che può essere anche modicamente superiore a 60° in quanto sono di interesse soprattutto le valutazioni qualitative (presenza e caratteristiche di flusso).



Il tracciato di flusso presenta tre distinte fasi maggiori, di cui due anterograde ed una retrograda. Le variazioni patologiche qualitative comprendono l'assenza di flusso, la sua inversione parziale o completa, l'appiattimento del tracciato.

Le misure quantitative sono invece richieste solo in caso di sospetta stenosi (di interesse solo nel trapianto di fegato).

Circolo arterioso epatico, splenico e renale.

Lo studio dei distretti arterioso epatico, splenico e renale si basa principalmente sulla misurazione di parametri di tipo quantitativo, denominati indici di impedenza.

I principali sono:

- a) l'indice di resistenza = IR (misurato come differenza di velocità o di frequenza Doppler sistodiastolica diviso la sistolica): $IR = (\text{vel sistolica} - \text{vel telediastolica}) / \text{velocità sistolica}$. Per questi vasi i valori oscillano teoricamente tra 0 e 1, ma nella pratica la pressochè totalità dei valori cade tra 0.5 e 0.9. L'indice di resistenza è sensibile alla frequenza cardiaca (a parità degli altri parametri cala all'aumentare della frequenza). Si può pertanto correggere secondo la formula di Mostbeck, $RI = RI \text{ misurato} - [(80 - FC) \times 0.0026]$
- b) l'indice di pulsilità = IP (misurato come velocità o frequenza Doppler sistolica meno la minima, che comunque per questi vasi coincide in genere con il momento telediastolico, diviso la velocità o frequenza media delle massime). E' insensibile alla frequenza cardiaca.
 $IP = (\text{vel sistolica} - \text{vel minima}) / \text{velocità media delle massime}$

Il tempo di accelerazione (tempo intercorrente tra l'inizio della sistole e il punto di massima velocità sistolica) è invece espressione delle condizioni a monte (stenosi).

A livello epatico e soprattutto splenico, vi è una buona correlazione degli indici di impedenza con la resistenza portale transepatica; a livello renale, con la resistenza arteriosa a valle del punto di misurazione, almeno nei modelli animali. In tutti questi tre distretti l'accuratezza dell'indice di resistenza è sovrapponibile a quella dell'indice di pulsilità. L'indice di resistenza è più comunemente usato in quanto più immediato da misurare.

- Il **circolo arterioso epatico** va misurato nei rami principali lobari a destra e sinistra. A destra con approccio intercostale, da cui l'arteria lobare è in genere visualizzabile subito anteriormente al ramo portale lobare, poco distalmente all'ilo. Il color Doppler può facilitarne la visualizzazione. Il ramo arterioso sinistro decorre appena a lato del ramo portale lobare. Per la misurazione degli indici di impedenza valgono le stesse raccomandazioni che per gli altri organi. I valori tendono ad aumentare in relazione al grado di resistenza portale in corso di epatopatia. Possono essere considerati normali valori di $PI < 1,2$ e di $RI < 0,7$

- A livello **splenico** i tracciati vanno misurati, con le stesse accortezze descritte per l'affidabilità del circolo renale, eccetto la PRF, nei rami principali arteriosi circa 1 cm dopo che questi siano penetrati dall'ilo all'interno dell'organo. Il flusso è particolarmente abbondante in tale sede e di solito sono richiesti, a differenza del rene, valori elevati di PRF sia con la tecnica colore che flussimetrica. Le arterie spleniche decorrono a fianco dei rispettivi vasi venosi, che possono servire da repere in assenza di implementazione color Doppler, ma sono facilmente distinguibili da questi per la diversa direzione dei flussi e per il tipo di tracciato. Possono essere considerati normali valori di $PI < 0,95$ e di $RI < 0,6$



- La valutazione del **circolo arterioso renale** va effettuata nelle arterie interlobari, tra due piramidi, con un approccio intercostale da entrambi i lati. L'identificazione di tali arterie è facilitata dall'uso del color Doppler con bassa PRF (es. 800 Hz), che permette un più facile posizionamento del volume campione. Questo generalmente si sistema a dimensioni abbastanza superiori al vaso in esame. La misurazione degli indici di impedenza viene effettuata su un ciclo cardiaco, avendo cura di verificare che il campionamento stia avvenendo in condizioni stabili (due o più tracciati consecutivi sostanzialmente identici). Possono essere considerati normali valori di $PI < 1,1$ e di $RI < 0,65$

SCHEMA TECNICA

Tomografia computerizzata del fegato

La scelta di una tecnica di studio adeguata è indispensabile nello studio TC del fegato e si basa sull'applicazione di un protocollo di studio completo e sull'impiego di parametri di acquisizione variabili in relazione al quesito clinico del paziente e al tipo di apparecchiatura TC di cui si dispone.

L'esame TC del fegato si propone l'obiettivo di identificare, localizzare e caratterizzare le patologie epatiche focali e diffuse. Le tecniche TC attualmente in uso per lo studio del fegato sono molteplici, ma tutte prevedono un esame diretto preliminare, ossia, senza somministrazione di mezzo di contrasto (mdc), essenzialmente per identificazione e interpretazione di lesioni iperdense (calcifiche o emorragiche) o ipodense (cisti) in condizioni basali.

Tuttavia nello studio delle patologie epatiche l'impiego dei mezzi di contrasto iodati svolgono un ruolo fondamentale, in quanto, se correttamente utilizzati, incrementano la sensibilità e la specificità della metodica. Indispensabile risulta l'acquisizione delle sequenze nei tempi idonei a cogliere gli aspetti contrastografici salienti per la differenziazione delle lesioni epatiche.

TC convenzionale

Con apparecchiature di tipo convenzionale è indicato condurre l'esame con il metodo di TC dinamica sequenziale a tavolo mobile (incremental-bolus dynamic TC). Vengono cioè acquisite in rapida successione 9-12 scansioni, comprendenti l'intero organo, in un tempo di 60-90 secondi, durante i quali vengono iniettati a bolo circa 150 ml di contrasto (2-3ml/sec). La sequenza degli strati inizia dopo 20-25 secondi, cioè dopo la somministrazione di circa 50 ml di mdc e le scansioni (2 sec/scan) sono acquisite con il paziente in apnea a gruppi di 3, intervallate da un tempo di circa 3.5 secondi. I gruppi di scansione vengono distanziati tra di loro di circa 10 secondi.

Un'altra tecnica è la TC dinamica sequenziale a paziente fermo, anche detta angio-TC, in cui si somministrano 30-40 ml di mdc a bolo rapido, con un flusso di 3-5 ml/sec, seguito da 30 ml di soluzione fisiologica a una velocità di 8-10 ml/sec, con esecuzione di una serie di scansioni focalizzate sulla lesione, con inizio dopo 20-25 secondi, al fine di valutare il comportamento contrastografico della lesione durante le varie fasi di distribuzione del mdc.

In previsione di interventi per neoplasie maligne primitive o secondarie nel passato si applicavano ulteriori tecniche più invasive, quali la porto-TC, l'arterio-TC. Le due tecniche consentono lo studio dinamico durante la fase portale e la fase arteriosa, mediante l'iniezione selettiva di mdc iodato, nell'arteria mesenterica superiore, e nell'arteria epatica, rispettivamente. Un'ulteriore tecnica è la lipiodol-TC, in cui vengono iniettati, previo incannulamento selettivo dell'arteria epatica, composti iodolipidici (olio etiodato o Lipiodol), ed eseguita TC a distanza di 25-30 giorni. Tale tecnica consente di individuare con maggiore accuratezza diagnostica lesioni epatiche primitive di piccole dimensioni.

TC spirale

L'introduzione di apparecchiature con tecnologia spirale o elicoidale, ha determinato una vera e propria rivoluzione nello studio delle patologie epatiche. Infatti, consente una rapida acquisizione di un intero volume corporeo in modo continuo, fornendo, data l'alta velocità di rotazione del tubo radiogeno e dei brevi tempi di scansione, immagini di elevata qualità relativamente alla risoluzione spaziale e di contrasto. La più recente introduzione di apparecchiature di TC spirale multidetettori, mul-

tistrato, l'ulteriore velocità di acquisizione delle immagini, con una superiore risoluzione di contrasto e spaziale e le possibilità di effettuare ricostruzioni tridimensionali in coronale, sagittale e con varie proiezioni oblique, con softwares di ricostruzioni dedicati, ha ulteriormente aumentato l'accuratezza diagnostica dell'esame TC nella valutazione delle varie patologie del fegato.

Schematicamente, per lo studio del fegato con TC spirale il valore ideale di pitch (rapporto tra velocità di traslazione del tavolo e spessore di strato o collimazione), è di 1, cioè spessore di strato di 7-10 mm e velocità di avanzamento del tavolo pari allo spessore di strato (7-10 mm/sec), con spirali di 20 secondi (volume di acquisizione: 140-200 mm). Talvolta per le dimensioni dell'organo è necessario aumentare il valore del pitch (1,5-2) e/o incrementare lo spessore di strato (volume di acquisizione: 210-400 mm). In genere lo studio dinamico del fegato durante le fasi arteriosa e portale prevede la somministrazione di 120-150 ml di mdc, con una velocità di somministrazione di 3-5 ml/sec. Si possono poi effettuare acquisizioni di immagini durante la fase arteriosa (20-30 secondi dopo la somministrazione di mdc) e portale (60-70 sec di ritardo) (tecnica bifasica), o aggiungere un'ulteriore acquisizione durante la fase tardiva (con 3-5 minuti di ritardo dopo la somministrazione del mdc). L'elemento cruciale nello studio del fegato è la ottimale temporizzazione della somministrazione di mdc. A tal fine è utile effettuare preliminarmente un test di prova o "bolus test", in cui cioè si iniettano per vena 10-20 ml di mdc e si misura, con una serie di scansioni a tavolo fermo, la densità dell'aorta, scegliendo come tempo di ritardo o inizio dell'acquisizione, il tempo di massima densità, che si può valutare soggettivamente o mediante l'ausilio di programmi dedicati automatici.

Sono stati proposti e sperimentati anche altri protocolli di studio del fegato come la tecnica dello studio pentafasico, che prevede uno studio in condizioni basali, seguito dallo studio dinamico, dopo l'effettuazione di un test bolus e somministrazione di 130-150 ml/sec (flusso di 4-5ml/sec), durante una fase arteriosa precoce (15-25 sec), acquisita in senso cranio-caudale, una fase arteriosa tardiva (25-40 sec), acquisita in senso caudo-craniale, una fase portale (60-70 sec), e una fase tardiva (3-5 min). Inoltre sono possibili, con le tecniche di acquisizione volumetrica spirale, con metodiche di ricostruzione di post-processing abbastanza rapidi, ricostruzioni retrospettive di qualsiasi spessore, ma si consiglia uno spessore non maggiore di 4 mm, riducendo così i fenomeni relativi all'effetto di volume parziale. Si possono poi eseguire ricostruzioni tridimensionali di superficie (Shaded-Surface-Display, SSD), agiografiche (Maximum Intensità Projection; MIP), o multiplanari bidimensionali (Multi Planar Reconstruction, MPR), per le quali si consiglia uno strato di acquisizione quanto più sottile (1-3 mm).

SCHEMA TECNICA

Risonanza Magnetica del Fegato

Lo studio del fegato con risonanza magnetica (RM) può essere eseguito con magneti di intensità variabile da 0,5 T e 1,5 T e con metodologia strettamente dipendente dall'utilizzo di mezzo di contrasto e dal tipo di mezzo di contrasto impiegato.

Lo studio del fegato in condizioni basali prevede l'esecuzione di sequenze gradient-echo (GRE) T1 dipendenti e fast (o turbo) spin-echo (FSE) T2 dipendenti. Le prime presentano un elevato rapporto segnale/rumore ed anche un elevato rapporto contrasto/rumore tra lesione e fegato, mentre le seconde hanno un minore rapporto segnale/rumore ma un più elevato contrasto e quindi una maggiore sensibilità nell'identificazione di lesione. Lo spessore delle sezioni è generalmente di 8-10 mm e la matrice impiegata di 192x256.

L'utilizzo di un mezzo di contrasto di tipo extracellulare-interstiziale (chelati del gadolinio) richiede l'esecuzione di sequenze veloci ed ultraveloci sufficientemente rapide da cogliere gli eventi dinamici della fase vascolare e perfusiva. A tal fine vengono generalmente utilizzate sequenze GRE o fast spoiled GRE T1 dipendenti, eseguite a respiro sospeso in condizioni basali e in fase arteriosa (25-40 sec), portovenosa (60-80 sec) e di equilibrio dopo somministrazione a bolo di 0,1 mmol/kg di peso di chelati del gadolinio.

Esistono due ulteriori categorie di mezzo di contrasto per lo studio del parenchima epatico, i mezzi di contrasto captati dagli epatociti ed i mezzi di contrasto captati dalle cellule reticolo-endoteliali.

Nella pratica clinica vengono utilizzati due mezzi di contrasto appartenenti alla prima categoria, uno a base di gadolinio (Gd-BOPTA) ed uno a base di manganese (MnDPDP). Una volta captati dagli epatociti questi mezzi di contrasto determinano un aumento del segnale e quindi una iperintensità del fegato normale, nelle sequenze T1 dipendenti, nella finestra temporale che va da 40 a 120 minuti dopo la loro somministrazione. Le lesioni epatiche focali non contengono generalmente epatociti e non sono quindi in grado di captare il mezzo di contrasto nella fase di accumulo. In questa fase dello studio vengono generalmente ripetute le sequenze GRE T1 dipendenti. Il Mn-DPDP viene somministrato mediante infusione lenta alla dose di 0,5 micromol/kg di peso. Il Gd-BOPTA, somministrato alla dose di 0,1 mmol/kg mediante iniezione a bolo, può venire utilizzato anche per lo studio dinamico durante la fase vascolare-perfusiva in modo analogo ai chelati del gadolinio.

I mezzi di contrasto reticolo-endoteliali sono costituiti da particelle di ossido di ferro con proprietà superparamagnetiche (superparamagnetic iron oxide, SPIO), veicolate da destrano o carbossidestranone. L'effetto di tali sostanze, che vengono captate dalle cellule di Kupffer, si manifesta prevalentemente nelle sequenze T2, con una riduzione di intensità e quindi una ipointensità del parenchima epatico normale, ma non delle lesioni focali non contenenti cellule reticolo-endoteliali. Le sequenze utilizzate sono in questo caso FSE o GRE T2 dipendenti eseguite dopo 45-60 min dall'infusione lenta di SPIO.

EPATOPATIE DIFFUSE

Steatosi, epatite acuta e cronica, cirrosi, ipertensione portale.

L'esame ecografico rappresenta la tecnica di imaging di primo livello nella valutazione del paziente con problematiche epatobiliari diffuse e/o focali. In pazienti con patologia epatica diffusa, l'ecografia si propone come indagine utile per :

- il riconoscimento di alterazioni elementari (steatosi, fibrosi, rigenerazione nodulare);
- una diagnostica differenziale non invasiva tra epatiti acute, epatiti croniche non cirrotiche e cirrosi epatica;
- guidare la procedura bioptica;

I parametri da esplorare nello studio di epatopatie acute o croniche sono: 1) aspetto dei contorni (liscio, finemente irregolare, nodulare) e del margine inferiore (acuto regolare oppure arrotondato), 2) l'ecostruttura, valutata come grado di ecogenicità. Se l'ecogenicità è aumentata con echi fini, fittamente stipati, iperluminosi, si ha un fegato iperecogeno, comunemente detto fegato "brillante", o "bright" o altrimenti "addensato", che si osserva sia in caso di steatosi che di fibrosi; se invece l'ecogenicità è diminuita si ha un fegato scuro, ipoecogeno, 3) l'ecotessitura; di norma è omogenea, con regolare distribuzione e grandezza degli echi. In corso di fibrosi e rigenerazione nodulare l'aspetto diviene grossolano o granuloso, altrimenti detto "coarse pattern", 4) le dimensioni del fegato. Queste vengono valutate come diametro assiale del lobo destro all'emiclavare (normale fino a 15cm), come diametro trasversale del lobo caudato rispetto al diametro trasversale del lobo destro (rapporto normale <0.65), come diametro sottocostale obliquo antero-posteriore massimo del lobo destro (valore normale fino a 13 cm).

STEATOSI EPATICA

La steatosi epatica rappresenta una alterazione istologica di frequente riscontro nei referti istologici da biopsia epatica. L'etiologia, come è noto, è variabile, potendosi riscontrare in condizioni associate ad abuso etilico, malnutrizione, farmaci, dislipidemia, diabete mellito, obesità, gravidanza, intossicazioni, infezione da virus dell'epatite C, o, in loro assenza, nella NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). E' inoltre noto come la steatosi rappresenti un fattore prognostico negativo in pazienti con infezione da HCV sia in termini di maggiore evolutività della malattia che in senso di ridotta risposta terapeutica ai farmaci antivirali.

Il bright liver (fegato brillante) è una particolare alterazione dell'ecotessitura del fegato che si caratterizza per la presenza di echi fini, iperluminosi, fittamente stipati spesso associato all' "attenuation sign", attenuazione del fascio ultrasonoro in profondità, che si ritiene tipica della steatosi epatica. Tale aspetto caratterizza la steatosi epatica, ma non può escludere la presenza di fibrosi .

La presenza di vacuoli intracitoplasmatici di grasso (micro o macrovescicole di trigliceridi) determina un incremento delle interfacce e spiega dal punto di vista fisico l'incremento della ecogenicità parenchimale.

E' stata suggerita una gradazione dell'infiltrazione lipidica del fegato sulla base dei parametri ecografici: a) steatosi lieve: presenza di solo incremento dell'ecogenicità parenchimale epatica quando confrontata all'ecogenicità del parenchima renale, ma senza significativa attenuazione del fascio



ultrasonoro (il parenchima permane ben esplorabile anche in profondità) b) steatosi moderata: incremento dell'ecogenicità parenchimale epatica associata ad attenuazione del fascio ultrasonoro in profondità, ma con diaframma ancora visibile lungo il contorno profondo del fegato; c) steatosi severa: aumento marcato dell'ecogenicità parenchimale con attenuazione marcata del fascio ultrasonoro in profondità tale da rendere non più evidente il dettaglio vascolare e la biforcazione portale all'ilo. Talvolta la steatosi non interessa in maniera diffusa il parenchima epatico ma può localizzarsi solo in alcuni settori del fegato realizzando il quadro della cosiddetta "steatosi focale" che spesso pone problemi di diagnostica differenziale con alterazioni "focali" del fegato. La steatosi focale si può realizzare attraverso due differenti quadri ecografici: la forma ipoecogena e quella iperecogena. Nella forma ipoecogena si evidenzia in un parenchima epatico di tipo "brillante" la presenza di aree ipoecogene, di solito localizzate al IV segmento davanti alla biforcazione portale, in sede pericolecistica, nella faccia inferiore del lobo epatico di sinistra, di dimensioni variabili (da pochi mm fino a 4-5 cm), a margini irregolari, bizzarri, poligonali che non determinano effetto massa o infiltrazione delle strutture vascolari. Nella forma iperecogena di solito, nell'ambito di un fegato dalla normale ecotessitura, si evidenziano aree iperecogene a sede segmentaria o subsegmentaria che non determinano effetto massa o infiltrazione vascolare; talora tali aree iperecogene possono interessare in maniera diffusa il parenchima epatico che si presenta cosparso di piccole formazioni iperecogene (< 1 cm) in parte confluenti realizzanti un particolare quadro ecografico definito come aspetto "a prato fiorito".

Nel passato la steatosi focale ipoecogena è stata interpretata come legata alla presenza di aree prive di grasso nell'ambito di fegato steatosico (skip areas). Studi di istomorfometria hanno invece permesso di stabilire che si tratta solo di aree a diverso arrangement del grasso. Nelle aree ipoecogene le goccioline lipidiche intracitoplasmatiche sarebbero arrangiate in macrovacuoli a differenza di quanto avviene nel restante parenchima in cui esse sono arrangiate in microvacuoli

microvacuoli= aumento interfacce= iperluminosità; macrovacuoli= ridotte interfacce= riduzione luminosità.

Non sono attualmente note le cause fisiopatologiche della steatosi focale iperecogena.

Alcuni studi utilizzando come gold-standard la biopsia epatica hanno cercato di identificare se tali aspetti ecostrutturali del parenchima epatico correlino con le caratteristiche istologiche (steatosi, fibrosi, necrosi, infiammazione). Sanford et al hanno documentato che sia la steatosi che la fibrosi correlano positivamente con l'aspetto ecografico del bright liver; l'attenuation sign considerato da altri studi specifico per la fibrosi correla significativamente solo con la steatosi e sembrerebbe associarsi alle forme più severe. Sebbene lo studio sia prospettico, in cieco, e tutti i casi siano stati confrontati con il gold standard, la popolazione oggetto dello studio risulta costituita in prevalenza da forme ad etiologia alcolica ed inoltre le variabili ecografiche appaiono scarsamente riproducibili (k 0.39-0.44). Saverymuttu et al utilizzando quale pattern ecografico per la steatosi il bright-liver e per la fibrosi il coarse-ecopattern hanno riportato una sensibilità e specificità US per la diagnosi di steatosi del 94 ed 84% e per la fibrosi del 57% e 88% rispettivamente. Anche in questo studio la popolazione valutata risulta costituita da pazienti con patologia alcool-correlata ed inoltre non è stata valutata la riproducibilità del dato ecografico.

In un recente studio, Mathiesen et al. hanno documentato su una serie di 165 pazienti asintomatici, con differente etiologia e lieve/moderata elevazione delle transaminasi, che il reperto ecografico di

bright liver ha una sensibilità del 90%, una specificità dell'82%, un valore predittivo positivo dell'87% ed un valore predittivo negativo dell'87% per la diagnosi di steatosi, consentendo una corretta classificazione della stessa nell'86.6% dei casi studiati.

EPATITE ACUTA

In pazienti con epatite acuta il quadro ecografico appare sostanzialmente nella norma. Alcuni studi avevano documentato come nell'epatite acuta fosse osservabile un particolare pattern ecostrutturale del parenchima epatico definito "a cielo stellato" (ipoecogenicità del parenchima epatico da edema, nell'ambito del quale sono particolarmente evidenti le pareti iperecogene dei vasi portali). Studi successivi hanno chiaramente documentato come tale pattern sia assolutamente aspecifico ed osservabile anche in pazienti (soprattutto giovani) senza alcun danno epatico. Nel decorso dell'epatite acuta sono inoltre state descritte alterazioni parietali e volumetriche della colecisti (aumento o riduzione volumetrica della colecisti associato ad incremento dello spessore parietale > 3 mm) che forse riflettono atteggiamenti funzionali. Tali aspetti ecografici non sono tuttavia tali da rendere la metodica utile nella valutazione del paziente con danno epatico acuto, se si eccettuano le forme ad impronta fortemente colestatica nelle quali la metodica può giocare un ruolo nella diagnosi differenziale con le forme ostruttive.

EPATITE CRONICA

Il quadro ecografico dell'epatite cronica è spesso normale e l'ecografia è di scarso aiuto nella diagnosi. In effetti l'esame ecografico deve confermare la regolarità dei profili epatici. Il margine inferiore può essere invece indifferentemente acuto o arrotondato. Le dimensioni del fegato tendono a incrementare e l'ecostruttura è più spesso brillante rispetto a quanti si osservi in una popolazione di soggetti sani. L'esame istologico ottenuto attraverso la biopsia epatica percutanea e/o in corso di laparoscopia, rappresenta il gold standard nella diagnosi e stadiazione di tale affezione; inoltre esso rappresenta un utile strumento di valutazione della risposta istologica nei pazienti con patologia virus-correlata, sottoposti a trattamento antivirale.

La biopsia epatica percutanea. La disponibilità di ecografi in strutture epatologiche consente oggi di effettuare la biopsia epatica mediante guida ecografica (biopsia percutanea ecoguidata o ecoassistita). Nella prima modalità la introduzione dell'ago viene eseguita sia per accesso sottocostale che intercostale e il suo tragitto è visibile in ogni momento durante la procedura bioptica sullo schermo ecografico; nel secondo caso l'ecografia serve a determinare il solo punto d'ingresso dell'ago che viene di solito introdotto per via intercostale avendo cura di scegliere una sede lontana dalla colecisti, dal seno costo-frenico e dai grossi vasi intraparenchimali epatici in un punto di massimo spessore del parenchima epatico. Due trial clinici randomizzati hanno recentemente documentato che la guida ecografica riduce significativamente le complicanze maggiori rispetto a quella convenzionale senza assistenza ecografica (0.6% e 0.5% vs. 4% e 2.2% rispettivamente) e quelle minori (dolore) (11% e 37% vs 25% e 50% rispettivamente) da biopsia epatica; anche la lunghezza media del frustolo bioptico è significativamente più grande nel gruppo di pazienti sottoposto a biopsia US-guidata.

Una analisi decisionale costo/beneficio ha suggerito inoltre che i costi aggiuntivi della guida ecografica sono accettabili; in tale modello decisionale, assumendo che le complicanze maggiori da biopsia epatica siano il 2% e che la guida US sia in grado di ridurle di almeno il 60%, il costo sti-



mato per prevenire una complicanza maggiore è di 2731 dollari (analogo ai costi relativi ad altre procedure sanitarie preventive).

Molto frequentemente nelle epatopatie croniche (particolarmente in quelle correlate ad infezione da virus C, ma anche in forme quali la cirrosi biliare primitiva) si identificano linfadenomegalie a livello dell'ilo epatico, del legamento epatoduodenale, celiaci o in altre sedi. Si tratta di piccole tumefazioni linfoghiandolari (in genere di diametro non superiore ai 2 cm) con aspetto di tipo "benigno" (forma ovoidale, ipoecogeni, con normale rappresentazione ecografica dell'ilo linfonodale) di incerto significato. Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione con lo staging istologico.

CIRROSI

La diagnosi ecografica di cirrosi si basa sulle alterazioni caratteristiche epatiche ed extraepatiche. A differenza dell'epatite cronica, dove spesso l'ecografia è indifferente, la cirrosi presenta varie caratteristiche peculiari e specifiche rilevabili ecograficamente. I parametri ecografici che sono stati associati alla cirrosi sono: aumento delle dimensioni, aumento delle dimensioni del lobo caudato, irregolarità della superficie, ecostruttura granulosa o disomogenea (coarse), aumento dell'attenuazione degli ultrasuoni. Tra tutti questi parametri solo l'irregolarità della superficie è stata dimostrata essere un segno ecografico specifico, osservabile utilizzando sonde per la comune diagnostica ecografica addominale (3.5 MHz) ma soprattutto con sonde ad elevata frequenza (7.5 MHz), con una sensibilità diagnostica di circa il 90%. A tale riguardo, la riproducibilità interoperatore è maggiore per il contorno posteriore che per quello anteriore del fegato, pur essendo lo studio di quest'ultimo più sensibile alle fini irregolarità. Alterazioni extraepatiche o indirette sono quelle legate alle complicanze della cirrosi e quindi fondamentalmente l'ipertensione portale di cui si tratterà più avanti. Gaiani et al. hanno dimostrato come in un gruppo di pazienti con epatopatia cronica virale compensata, parametri predittivi indipendenti di evoluzione cirrotica, e quindi di cirrosi in fase iniziale, siano solo l'irregolarità dei margini e la riduzione della velocità di flusso portale.

Bibliografia

- Aubè C, Oberti F, Korali N et al Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis J Hepatol 1999; 30: 472-478
- Caturelli E. , Costarelli L. , Giordano M et al Hypoechoic lesions in fatty liver: quantitative study by morphometry. Gastroenterology 1991; 100: 1678-1682
- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N et al: What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy J Hepatol 1997;27:979-985
- Joseph AEA, Saverymuttu SH, Al-Sam S et al Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol 1991; 9: 91-94
- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al: The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatients percutaneous liver biopsy. Hepatology 1996; 23: 1079-1083
- Mathiesen U. L. , Franzen L. E. , Aselius H et al Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases Dig and liver dis 2002; 34: 516-522
- Palmentieri B. , De Marino F. , Castellano L. et al Valore diagnostico predittivo del bright liver ecopattern e dell'irregolarità della superficie epatica nella diagnosi delle malattie croniche di fegato Giornale Italiano di Ecografia 2002, 3: 277
- Papini E , Pacella CM, Rossi A et al. : A randomised trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. J Hepatol 1991; 12: 291-297
- Pasha T, Gabriel S, Therneau T et al: Cost-effectiveness of ultrasound-guided liver biopsy. Hepatology 1998; 27: 1220-1226 Ecografia nella diagnosi differenziale non invasiva della cirrosi

- Sandford N L, Walsh P, Matis C et al: Is ultrasonography useful in the assesment of diffuse parenchymal liver disease? Gastroenterology 1985; 89: 185-191
- Saverymuttu S H , Joseph A E A , Maxwell J D: Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis BMJ 1986; 292:13-16
- Soresi M. , Carroccio A. , Bonfissuto G. et al Ultrasound detection of abdominal lymphadenomegaly in subjects with hepatitis C virus infection and persistently normal transaminases: a predictive index of liver histology severity. Journal of Hepatology 1998; 28: 544-549
- Spinetti A., Matricardi L. , Puoti M et al Ultrasound evaluation of hepatic lymph nodes in patients with anti-hepatitis C virus antibody reactivity. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 295-300
- Tissot O, Aubè C, Namour A et al Concordance inter-observateurs de la semiologie echographique de la cirrhose Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 291-296

IPERTENSIONE PORTALE

La fisiopatologia e la diagnostica invasiva verranno trattate più avanti in un capitolo apposito. Ecografia ed eco-Doppler consentono una diagnosi non-invasiva di ipertensione portale e consentono quasi sempre di stabilirne la genesi: post- intra- o pre-epatica.

Nell'ipertensione portale preepatica l'eco-Doppler, meglio se associato al color- e power-Doppler, consente una valutazione non invasiva particolarmente sensibile e specifica e costituisce pertanto l'indagine di primo livello. La sensibilità del Doppler nei confronti della TAC viene considerata simile da molti autori. Anche il confronto tra color-Doppler e TAC con contrasto ha evidenziato per la metodica ecografica una sensibilità e specificità del 93 e 99% rispettivamente con valori predittivi positivo e negativo del 97 e 98% rispettivamente contro il 90, 99% e 95, 97% rispettivamente della TAC. In alcuni casi la metodica Doppler si è rilevata più accurata della stessa arteriografia, in particolare in presenza di voluminosi circoli collaterali.

La limitazione della metodica ecografica è legata alla non sempre possibile visualizzazione dei vasi splancnici e alla dipendenza dall'abilità dell'operatore. Nei primi 7 giorni dopo intervento chirurgico di splenectomia ad esempio a causa della distensione addominale la TAC si è dimostrata più accurata dell'eco-Doppler. Anche la risonanza magnetica tridimensionale con mezzo di contrasto ha un'ottima sensibilità e specificità.

In corso di cirrosi epatica la valutazione della presenza di significativa ipertensione portale, di cui è stata tentata anche una valutazione semiquantitativa, è particolarmente difficile nelle fasi iniziali, mentre è semplice nelle fasi avanzate. La maggior parte degli studi è stata fatta confrontando pazienti con evidente ipertensione portale con soggetti sani e considerando quale parametro di ipertensione portale non la pressione portale ma la presenza ed il grado delle varici esofagee.

I segni di ipertensione portale rilevabili ecograficamente sono rappresentati da:

- ectasia sistema portale: un diametro superiore a 13 mm fornisce una sensibilità intorno al 50% ed una specificità di oltre il 95% per la diagnosi di ipertensione portale. In alternativa si può misurare nelle stesse condizioni il diametro antero-posteriore della vena splenica ove incrocia la linea mediana, considerando come ectasia significativa un diametro superiore a 10 mm: tale reperto è meno specifico della valutazione del tronco portale;
- riduzione dell'elasticità del sistema portale agli atti del respiro: cambiamento percentuale del calibro della vena mesenterica superiore o della vena splenica tra le fasi inspiratoria ed espiratoria di una ventilazione forzata. Un cambiamento inferiore al 10% è specifico di ipertensione portale ed ha sensibilità superiore al 90%;
- splenomegalia: non esistono criteri codificati per la diagnosi di splenomegalia, comunque l'aumento dimensionale è stato considerato lieve-moderato se il diametro bipolare è superiore



a 12 cm, ma inferiore a 14 cm, discreto se tra 14 e 16 cm, marcato se superiore a 16 cm. Una ulteriore metodica per valutare la splenomegalia è quella di misurare l'area di sezione della milza, mediante una traccia disegnata manualmente sullo schermo; per tale parametro è stato proposto un limite superiore di normalità di 45 cmq, e soglie successive di 60 cmq e 90 cmq per definire un incremento medio o severo. Anche se le dimensioni della milza non correlano con i valori di pressione portale, e se non vi sono dati precisi, in assenza di altre patologie che diano un interessamento splenico, la splenomegalia è un criterio suggestivo di ipertensione portale;

- presenza di circoli collaterali: scarsa sensibilità nelle fasi iniziali, ma specificità molto elevata;
- presenza di ascite subclinica: scarsa sensibilità nelle fasi iniziali, ma specificità molto elevata;

Vi sono poi alterazioni emodinamiche valutabili mediante eco-Doppler che sono caratteristiche dell'ipertensione portale ma su cui non vi è unanime consenso e per le quali è difficile valutare l'efficienza diagnostica:

- inversione del flusso portale: reperto raro (8,3%) quindi con scarsa sensibilità ma elevata specificità;
- riduzione della velocità di flusso portale. Mentre vi è accordo sulla riduzione della velocità portale nell'ipertensione portale, per questo parametro non è possibile individuare un valore soglia assoluto, in quanto dipendente dalle apparecchiature usate, né è stata dimostrata una stretta correlazione con i valori di pressione portale, tale da consentire una valutazione del grado di ipertensione portale. Questo parametro è inoltre influenzato dalla presenza di pervietà della vena paraombelicale che ne determina valori relativamente più elevati con conseguente sottostima del grado di ipertensione portale. Va quindi usato nei pazienti senza pervietà della vena paraombelicale (di per se diagnostica di ipertensione portale), ed i valori vanno confrontati con quelli normali per ogni singola apparecchiatura. Possono orientativamente essere considerati patologici valori < 16 cm/sec.
- aumento dell'indice di congestione della vena porta (rapporto tra area di sezione della vena porta in cm^2 e velocità media del flusso ematico nella medesima sede espresso in cmxsec). Il valore di tale indice correla con le dimensioni delle varici, la resistenza portale ed il rischio di sanguinamento. E' una misura affidabile di ipertensione portale anche nei pazienti con vena ombelicale pervia nei quali la velocità da sola può sottostimare la condizione. Anche se non vi è accordo in letteratura su valori soglia diagnostici di ipertensione portale, possono essere considerati patologici valori di $\text{CI} > 0,08$.

Altri parametri sono stati dimostrati correlare con la pressione portale e/o con le resistenza al flusso portale - indici di resistenza arteriosa epatica e splenica, indici calcolati a partire dalla velocità portale e dai parametri arteriosi etc. o essere associati alla presenza di varici esofagee, ma non sono disponibili dati sufficienti di validazione clinica.

Una delle complicanze dell'ipertensione portale è rappresentata dall'insufficienza renale funzionale che può evolvere sino alla sindrome epatorenale. In tale ambito la valutazione emodinamica renale mediante eco-Doppler è ormai accettata quale metodica valida sia dal punto di vista diagnostico che prognostico e terapeutico (effetti collaterali della terapia diuretica). A tal fine vengono misurati gli indici di resistenza a livello delle arterie interlobari, come indicato nella precedente scheda. Possono essere considerati patologici valori di $\text{PI} > 1,1$ e di $\text{RI} > 0,65$.

Sindrome di Budd-Chiari.

La s. di Budd-Chiari è un'ostruzione dell'outflow venoso epatico a livello delle venule epatiche, delle vene sovraepatiche o della vena cava inferiore dovuta ad uno stato di trombofilia, idiopatica o da coagulopatie ereditarie o acquisite o miste.

E' una forma di ipertensione portale postsinusoidale caratterizzata da epatomegalia, ascite, dolore addominale. Sono escluse le malattie cardiache e la s. venocclusiva (occlusione non-trombotica delle vene centrali o sublobulari per assottigliamento concentrico del lume da edema e fibrosi sub-endoteliale) che si verifica quasi esclusivamente dopo trapianto di midollo. E' una malattia rara che necessita di essere prontamente diagnosticata per poter iniziare la terapia adeguata.

L'ecografia consente di dimostrare la mancata visualizzazione di una o più vene sovraepatiche, o la visualizzazione di stenosi e dilatazioni, la visualizzazione di pareti ispessite o di trombi. Altra caratteristica è la presenza associata di ipertrofia del lobo caudato. L'eco Doppler permette di meglio definire il quadro vascolare riuscendo ad evidenziare l'inversione di flusso in una o più sovraepatiche, i circoli collaterali intraepatici che si vengono a formare e visualizzando le vene sovraepatiche accessorie eventualmente pervie. La presenza di flusso appiattito nei vasi rimasti pervi è stato visto correlarsi con la presenza di trombosi associata anche della vena cava inferiore.

La risonanza magnetica è l'esame da eseguire in seconda battuta, essendo superiore alla TC. In caso di dubbio si può eseguire una biopsia, se le condizioni coagulative lo permettono.

Bibliografia

- Alpern MB, Rubin JM, Williams DM et al. Porta Hepatis: Duplex Doppler US with Angiographic Correlation. *Radiology* 1987; 162:53-56.
- Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1658-76.
- Bach AM, Hann LE, Brown KT et al. *Radiology* 1996, Vol 201, 149-154
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C et. al.: Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 1996;23:1035-1040.
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato GC et al. Arterioportal Fistulas in Patients with Liver Cirrhosis: Usefulness of Color Doppler US for Screening. *Radiology* 2000; 216:738-743.
- Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2002;34(2):144-50.
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C et al. Noninvasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-Doppler. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(7):901-7.
- Bolondi L., Gandolfi L., Arienti V. et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142: 167
- Bolondi L, Li Bassi S, Geietti S et al. Liver cirrhosis changes of doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991; 178: 513-16
- Bolondi L. et. al.: Accuracy and reproducibility of portal flow measurement by Doppler US. *J Hepatol* 1991;13:269-73.
- Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1324-31.
- Burns P, Taylor KJW., Blei AT. Doppler flowmetry and portal hypertension (editorial). *Gastroenterology* 1987; 92:824-26
- Chaffanjon PCJ, Brichon Py, Ranchoup Y et Al: Portal vein thrombosis following splenectomy for hematologic disease:prospective study with Doppler color flow imaging *World J Surg* 1998;22:1082-6
- Cioni G, Tincani E, Cristani A. et al. Does the measurement of portal flow velocity have any value in the identification of patients with cirrhosis at risk of digestive bleeding? *Liver* 1996; 16: 84-87
- Colli A, Coccio M, Mumoli N, Cattalini N, Fraquelli M, Conte D. Hepatic artery resistance in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1998 Nov;28(5):1182-6.
- Colli A, Coccio M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, Bratina G. Abnormalities of Doppler waveform of



- the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Apr;162(4):833-7.
- Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E. Abnormal renovascular impedance in patients with hepatic cirrhosis: detection with duplex US. *Radiology.* 1993 May;187(2):561-3.
 - Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP et al. Ultrasound in the screening of patients with cirrhosis with large varices. *BMJ* 1983; 533: 287
 - Dauzat M., Pomier-Layrargues G. Portal vein blood flow measurement using pulsed Doppler and electromagnetic flowmetry in dogs: a comparative study. *Gastroenterology* 1989; 96: 913-19
 - Di Candio G, Campatelli A, Mosca F. Ultrasound detection of unusual spontaneous portosystemic shunts associated with uncomplicated portal hypertension. *J. Ultrasound Med.* 1985; 4: 297
 - Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991 100:160-67
 - Gill RW. Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med. Biol.* 1985; 11: 625-41
 - Glazer GM, Laing FC, Brown TV. Sonographic demonstration of portal hypertension: the patent umbilical vein. *Radiology* 1980; 136: 161
 - Grant EG. Budd-Chiari syndrome: the results of duplex and color Doppler imaging. *Am J Radiol* 1989;152:377-381.
 - Iwao T. et. al.: Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1012-1017.
 - Maroto A, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4 Pt 1):839-44.
 - Menu Y. Budd-Chiari syndrome: US evaluation. *Radiology* 1985; 5:379-386.
 - Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M et al. Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hypertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. *J. of Hepatology;* 28:622-630.
 - Miller VE, Berland LL. Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 145: 73-76.
 - Moryasu F, Nishida O, Ban N, et al. "Congestion index" of the portal vein. *AJR* 1986a; 146: 735-39
 - Okuda K, Ohnishi K, Kimura K et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279.
 - Piscaglia F, Gaiani S, Zironi G et al. Intra- and extrahepatic arterial resistances in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(5):675-82.
 - Piscaglia F, Donati G, Serra C et al. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(7):893-9.
 - Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D et al. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(6):647-52.
 - Piscaglia F, Donati G, Cecilioni L et al. Influence of the spleen on portal haemodynamics: a non-invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematological disorders. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(10):1220-7.
 - Pomier-Layrargues G. et. al.: Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5:415-418.
 - Sabbà C, Merkel C, Zoli M et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995; 21:428-433.
 - Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkl C et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology,* 17: 219-224, 1993.
 - Sacerdoti D, Bolognesi M., Bombonato GC et. al.: Paraumbilical vein patency in cirrhosis: effects on hepatic hemodynamics evaluated by Doppler sonography. *Hepatology* 1995;22:1689-1694.
 - Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P. et. al. Hepatic Arterial Resistance in Cirrhosis With and Without Portal Vein Thrombosis: Relationships With Portal Hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-1158.
 - Schabel SI, Rittenberg GM, Javid LH et al. The "bull's-eye" falciform ligament: a sonographic finding of portal hypertension. *Radiology* 1980; 135: 157
 - Schmassmann A., Zuber M, Livers M et al. Recurrent bleeding after variceal hemorrhage: predictive value of portal venous duplex sonography. *AJR* 1993; 160: 42-47

- Scoutt LM, Zawin ML, Taylor KJW. Doppler US. Part II. Clinical applications. Radiology 1990;174:309).
- Shirkhoda A. et Al: Radiology 1997;202:257-261).
- Siringo S, Bolondi L, Gaiani S et al. Timing of first variceal heorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. Hepatology 1994; 20: 66-73
- Subramanyam Br., Balthazar Ej., Madamba Mr., et al. Sonography of porto-systemic venous collaterals in portal hypertension. Radiology 1983; 146:161-66
- Venetia G. et.al.: Hepatic Arterial Resistive Indices: Correlation with the Severity of Cirrhosis. Abdom Imaging 1993; 18:61-65.
- Zironi G., Gaiani S, Fenyves D. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. J. Hepatol 1992; 16: 298-303
- Zoli M, Cordiani MR, Brunori A et al. Valutazione del rischio di emorragia nella cirrosi. Il fegato 1988; 45-58

SHUNTS CHIRURGICI PORTO-SISTEMICI E TIPS

SHUNTS CHIRURGICI

Gli shunts chirurgici porto-sistemici sono procedure diagnostiche divenute sempre più rare nel mondo occidentale a partire dall'inizio degli anni 90, quando la diffusione del trapianto di fegato, l'introduzione della legatura delle vene epatiche e l'uso dello shunt intraepatico porto-sistemico transgiugulare (TIPS) hanno consentito un trattamento del sanguinamento da varici con modalità che consentono una maggior sopravvivenza o perlomeno un approccio meno traumatico.

Le valutazioni sono rivolte quindi ai nuovi pochi casi e a qualche paziente tuttora vivente e portatore di tali shunt chirurgici. L'ecografia con Doppler è la metodica di prima istanza per lo studio di questi pazienti.

Per i nuovi pazienti va confermata in fase preoperatoria la pervietà dei vasi portosistemici addominali per poter valutare quali procedure di derivazione portosistemica siano tecnicamente effettuabili. In particolare deve essere valutata non solo la pervietà della vena cava, del tronco portale e dei suoi rami intraepatici, ma anche della vena mesenterica superiore e della vena splenica, che permettono derivazioni chirurgiche anche in presenza di trombosi portale, se limitata al tronco principale. Nella fase postoperatoria l'ecografia con color Doppler è in grado di visualizzare direttamente l'anastomosi chirurgica complessivamente nel 72-87% dei casi, seppure con maggiore difficoltà per le anastomosi splenorenali distali. Le anastomosi porto o meso-cavali vengono infatti direttamente identificate in oltre il 90-95% dei casi, mentre per le splenorenali tale possibilità scende a circa il 40-50%. La visualizzazione dello shunt permette poi di confermare con il Doppler la presenza al suo interno di flusso turbolento ad alta velocità (30-100 cm/sec di media delle massime) con direzione porto-cavale, indicativo di regolare pervietà. Peraltro la possibilità di studiare, con tecnica Doppler, l'emodinamica a monte e a valle dell'anastomosi rende possibile un giudizio sulla pervietà o trombosi dello shunt pressoché nel 100% dei casi. Tale accuratezza rende l'eco Doppler metodica di prima scelta nella valutazione precoce e tardiva degli shunts chirurgici.

Nei casi in cui non sia possibile visualizzare direttamente l'anastomosi si possono considerare segni indiretti di pervietà un'inversione di flusso nel tronco portale in caso di shunt porto-cavale laterolaterale o meso-cavale oppure la presenza di elevato flusso (indicativamente di velocità media delle massime oltre 15-20 cm/sec, ma non esistono dati di letteratura) con fascietà di tipo cavale nella vena splenica dopo uno shunt splenorenale distale. Tale ultimo aspetto (fasicità) è stato riscontrato in 7 casi su 11 in pazienti controllati a lungo termine. Infine si deve osservare un'inversione di flusso nella vena splenica in presenza di uno shunt chirurgico splenorenale prossimale ben funzionante.

Le conseguenze emodinamiche di uno shunt chirurgico si stabilizzano nel tempo e sono valutabili



con l'eco-Doppler. Infatti nei primi giorni dopo shunt porto-cavale il flusso portale intraepatico può, seppur lento, mantenersi epatopeto, e solo più tardivamente invertire la direzione di flusso. Peraltro il ritorno ad un flusso normodirezionato dopo un precedente riscontro di inversione deve far pensare con forte sospetto alla comparsa di occlusione dello shunt.

Per velocità particolarmente alte all'interno di shunt porto o meso-cavale (oltre 120 cm/sec) va sospettata una stenosi dello shunt, che è comunque una condizione più difficile da diagnosticare rispetto alla ostruzione completa (in cui assenza di flusso e abolizione dell'attesa inversione nel tratto portale distale consentono pressochè sempre, come detto, una diagnosi accurata). Nella stenosi non severa può non esservi l'abolizione dell'inversione di flusso, ma solo un marcato rallentamento del flusso invertito diretto verso lo shunt. La diretta visualizzazione con Color Doppler dello shunt e quindi la misura del suo diametro e la valutazione dell'intensità di aliasing (effetto Doppler indicativo di marcata turbolenza) al suo interno possono essere molto utili nel dirimere il quesito. Nel caso di tale sospetto è indicato studio angiografico splancnico. ed eventualmente misura del gradiente pressorio porto-epatico.

Negli shunt porto o meso cavali di lunga durata può osservarsi una dilatazione (anche marcata) dello shunt o del tratto subito a monte di esso dovuto all'abbondanza del flusso. Non è richiesto alcun trattamento di tale condizione.

L'obiettivo degli shunt splenorenali distali, o di Warren, è quello di decomprimere selettivamente il sistema portale ed in particolare i circoli gastroesofagei, pur mantenendo una perfusione portale epatica, così da ridurre teoricamente l'incidenza di encefalopatia. Tale perfusione tende a decrescere nel tempo e si manifesta come diminuzione del calibro del tronco portale (da 1.52 cm in fase preoperatoria a 0.99 mm a circa sei mesi dall'intervento) associata a riduzione della velocità di flusso. Il flusso si mantiene però epatopeto nell'88% dei casi a un anno, ma la percentuale di coloro che presentano inversione di flusso aumenta nel tempo fino a 30% dopo oltre 4 anni. La marcata riduzione del flusso può inoltre favorire la comparsa di trombosi della vena porta, osservata nei controlli a lungo termine nel 22% dei pazienti con shunt di Warren.

LINEE GUIDA

L'ecografia Doppler è l'indagine di primo approccio per valutare la pervietà di uno shunt chirurgico in quanto dà informazioni morfologiche e funzionali in modo non invasivo e ripetibile. La tecnica di riferimento rimane comunque l'angiografia, la cui esecuzione resta tuttavia subordinata ai risultati dello studio ecografico.

| Tipo di shunt | Segni di pervietà | Segni di ostruzione |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Porto-cava LL o TL. Meso-cava | Flusso all'interno dello shunt (se direttamente visualizzabile, 90-95% dei casi) verso la vena cava, turbolento ad alta velocità (30-100 cm/s di media delle massime) Inversione del flusso nel sistema portale distalmente allo shunt, con aspetto fascico del flusso | Assenza di flusso all'interno dello shunt (se direttamente visualizzabile) Ripristino della normale (pre-esistente) direzione di flusso nel sistema portale a valle dello shunt |
| Warren shunt | Flusso all'interno dello shunt (se direttamente visualizzabile, 50% dei casi) verso la vena cava, turbolento ad alta velocità (>20 cm/s di media delle massime) Flusso fascico non rallentato (oltre 15-20 cm/s) nella vena splenica a monte dello shunt Basso indice di resistenza nell'arteria splenica intraparenchimale (<0.63) o calo di oltre il 20% rispetto al tempo prechirurgico* | Assenza di flusso all'interno dello shunt (se direttamente visualizzabile, 50% dei casi) Flusso assente oppure invertito o più raramente piatto e rallentato (<10 cm/s) nella vena splenica a monte dello shunt Alto indice di resistenza nell'arteria splenica intraparenchimale (>0.63)* |
| Intervento di Suguira (legatura vene gastriche brevi) | Efficacia valutabile solo sulla base del cambiamento del quadro EGDS. Eventuale valutazione morfologica possibile solo con angiografia | |

* l'uso dell'indice di resistenza è derivato dai dati sul trapianto di fegato (che abolisce l'incremento delle resistenze portali, Bolognesi, Hepatology 1998, Piscaglia Hepatology 1999) e da dati di pazienti con shunt porto-sistemico chirurgico valutati all'interno di uno studio trasversale (Bolognesi, Hepatology 1996). Non esistono dati in letteratura di tipo prospettico sull'uso degli indici di impedenza splenici.

TIPS (SHUNT PORTOSISTEMICO INTRAEPATICO TRANSGIUGULARE)

Lo shunt tipo TIPS presenta una elevata incidenza di stenosi ed ostruzione in tempi relativamente brevi. In particolare a sei-dodici mesi tale complicazione compare nel 33-66% dei casi. Poiché la steno-ostruzione espone il paziente alle conseguenze della recidiva dell'ipertensione portale è richiesta una diagnosi tempestiva. Infatti se vi è solo una stenosi si può procedere a dilatazione radiologica dello stent. Se invece si fosse già completamente ostruito non è più possibile riaprirlo e si può solo tentare di posizionarne un secondo in una diversa vena epatica. E' pertanto immediatamente evidente come sia importante rilevare eventuali complicazioni nella fase di stenosi prima che subentri l'occlusione.

L'eco Doppler è considerato da molti la tecnica più indicata per uno stretto follow up, ma altri autori raccomandano periodici ricontrolli radiologici tramite cateterismo delle vene epatiche. Sicuramente la tecnica radiologica è il gold standard in quanto permette non solo lo studio morfologico angiografico ma anche la misurazione delle pressioni e quindi il giudizio definitivo sul buon funzionamento dello stent. Tuttavia comporta una manovra invasiva (con preventiva necessità di esami ematochimici), l'uso di mezzo di contrasto e il sottoporsi a radiazioni. Inoltre richiede un tempo relativamente prolungato (90-120 minuti) ed un costo di esecuzione (materiale sterile monouso) discretamente elevato. L'ecoDoppler ha un'accuratezza segnatamente inferiore, in particolare



sulla quantificazione e sul rilievo delle stenosi, ma ha il vantaggio di essere una tecnica non invasiva, indolore, facilmente ripetibile anche in tempi brevi, di esecuzione relativamente rapida (30 minuti circa). Si contrappone quindi una tecnica che offre la massima accuratezza associata all'impossibilità di effettuare controlli molto ravvicinati (massimo semestrali se non vi sono apparentemente problemi) ad una tecnica che ha un'accuratezza solo discreta, ma che permette frequenti controlli (anche trimestrali o superiori) e a costi minori. Nessuno studio ha finora confrontato il rapporto costo-beneficio dei due approcci ma nei più esperti centri mondiali (es. Friburgo, Germania), l'approccio con ecoDoppler di routine e angiografia solo su indicazione Doppler non ha determinato cali della sopravvivenza dei pazienti rispetto all'esecuzione di controlli di routine mediante angiografia, come usato in un primo tempo.

Uno dei limiti dell'ecoDoppler è ancora la mancanza di criteri standardizzati e accettati per la diagnosi di stenosi della TIPS. Permangono infatti controversie sulla sensibilità e specificità dei vari possibili parametri suggestivi di stenosi. Meno difficoltosa è invece la diagnosi di occlusione dello stent, evidenziata dall'assenza di flusso al suo interno.

Sono possibili riscontri falsamente positivi di occlusione completa, legati alla difficile esplorabilità di alcuni pazienti, che vengono correttamente investigati solo dall'angiografia, mentre molto remota è la possibilità di falsi negativi. Più problematica è l'identificazione e la quantizzazione della stenosi. Il primo criterio proposto è stato il rallentamento di flusso al di sotto di 50 cm/sec all'interno dello stent, che di norma ha velocità di flusso attorno a 100-150 cm/sec. Più frequentemente questo aspetto viene rilevato nel tratto prossimale-portale dello stent ed è correlato a stenosi del tratto distale o della vena epatica efferente (che è la sede più comune di steno-ostruzione). Tale criterio è altamente specifico, ma poco sensibile essendo rilevabile in circa la metà dei casi con stenosi. Un ulteriore criterio, aggiuntivo al precedente, ma assai meno sensibile, è il riscontro di focali accelerazioni di flusso nella sede di restringimenti morfologici dello stent. La differenza tra questi due parametri sembra determinata dal tipo di stenosi che si verifica. Nel caso vi sia una proliferazione intimale relativamente estesa e distale la conseguenza è un rallentamento di flusso, sia a monte che dentro la stenosi, mentre se la stenosi è focale, di breve estensione assiale, avremo allora, come nel caso di stenosi focali di altri vasi, un'accelerazione di flusso all'interno del punto ristretto, ma non a monte di esso, salvo che la stenosi divenga serrata.

Pertanto, per migliorare l'accuratezza della metodica Doppler sono stati introdotti ulteriori parametri, basati non tanto sui rilievi di un singolo esame, ma sul monitoraggio dello stent nel tempo, a partire dai giorni immediatamente seguenti il suo posizionamento. In particolare i più efficaci per rilevare una disfunzione dello stent (intendendosi come tale quella capace di incrementare il gradiente pressorio di almeno 3 mmHg) sono risultati una riduzione del volume di flusso $>20\%$ e/o il cambiamento di direzione nei rami portalici intraepatici o nei circoli collaterali, tenendo come riferimento il primo controllo dopo posizionamento di TIPS. L'associazione di tali due parametri fornisce una sensibilità dell'84% ed una specificità dell'89%. Il posizionamento della TIPS determina infatti un'inversione di flusso in almeno un ramo portale intraepatico in circa il 5-10% dei pazienti. Ulteriori criteri negli studi sequenziali sono risultati l'incremento o la riduzione della velocità di flusso intrastent superiori al 50% rispetto al primo controllo precoce, che evidentemente corrisponde alla misura in caso di stenosi diffusa o, nel secondo caso, focale.

Come si può ben evincere non vi è una standardizzazione accettata in questo campo e anche una volta stabiliti i parametri da misurare potrebbe permanere una discreta variabilità nelle misure quantitative tra apparecchiature diverse e verosimilmente anche tra operatori con approcci ed esperienza

diversa (tali dati si possono abbattere con l'esecuzione di esami per il medesimo paziente sulla stessa apparecchiatura e possibilmente da parte dello stesso operatore).

Per monitorare lo stato della TIPS con ecoDoppler è raccomandato un controllo precoce (entro 48 ore dal posizionamento dello stent), che funga da riferimento, e successivi controlli a uno e tre mesi. In seguito, nel caso si scelga questa metodica per proseguire il follow up e il paziente permanga libero da complicazioni, i controlli possono essere eseguiti trimestralmente, con angiografia da eseguirsi sulla base delle indicazioni ecoDoppler (sospetto di stenosi o rilievo di ostruzione). Se invece non vi fosse un'esperienza sufficiente degli operatori nell'uso dell'ecoDoppler nel centro di riferimento del paziente tale da garantire un'adeguata accuratezza, converrà sottoporre il paziente a controlli periodici (semestrali) con cateterismo (tecnica meno soggettiva dell'ecoDoppler), che potranno essere anticipati in ogni caso di manifestazione di complicazioni cliniche sospette per disfunzione dello stent. Bisognerà procedere routinariamente allo studio invasivo con cateterismo anche in tutti quei pazienti nei quali, in relazione alle condizioni anatomiche, esempio obesità o fegato completamente intratoracico e/o di ecogenicità, non si possa ottenere una buona visualizzazione dello stent (dovrà essere l'operatore ecografista a dare un giudizio su tale condizione).

Refertazione: nel caso di un esame Doppler il referto dovrebbe contenere, un giudizio sulla qualità generale dell'esame ed in particolare sulla visibilità anatomica dello stent (ottimale, buona, incompleta/insufficiente, insufficiente). Il referto dovrà inoltre riportare se lo stent è ostruito o pervio. Nel caso sia pervio dovrà riportare la presenza o l'assenza di un sospetto di stenosi. Sarebbe inoltre fondamentale che nel referto venisse confermato che è stato possibile campionare il flusso intrastent sia nel tratto prossimale che medio e distale (il non riportare questo dato non equivale automaticamente al fatto che tutte queste sedi siano state esplorate). E' inoltre importante che venga data la velocità di flusso (media delle massime), (se differente nei tre punti riportare il range). La misurazione del volume di flusso resta un dato troppo poco attendibile per essere riportato nel referto. E' importante anche la descrizione qualitativa della direzione di flusso nei rami portalici intraepatici almeno lobari ed eventualmente segmentari. Anche la velocità di flusso (media delle massime) nel tronco portale è un dato che dovrebbe apparire nel referto, così come possibilmente un indice di impedenza (pulsatilità e/o resistenza) dell'arteria splenica.



LINEE GUIDA

| | CRITERI SUGGERITIVI PER STENOSI della TIPS | Commento |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | velocità intrastent <50 cm/s | Identifica stenosi diffuse, specie del tratto medio distale. Velocità osservata di norma= 70-190 cm/s. |
| 2 | accelerazione focale intrastent >200 cm/s | Identifica stenosi focali. Se vi è una sola stenosi, misura indirettamente il gradiente pressorio transstenosi |
| 3 | cambiamento >50 cm/s (in più o in meno) velocità di flusso intrastent rispetto al controllo precedente o a quello precoce post-TIPS (48h) | Possibile sia in stenosi focali che diffuse. |
| 4 | marcata riduzione volume di flusso intrastent (>20%) | Affidabilità delle misure discutibile (esperienza massimale richiesta) |
| 5 | ripristino di normale direzione di flusso in ramo portale intraepatico in cui si era invertito subito dopo TIPS | Criterio qualitativo molto affidabile, ma poco sensibile e presente solo in ostruzioni o stenosi importanti |
| 6 | rallentamento velocità di flusso nel tronco portale dopo temporaneo rientro nella norma | Mancano specifici criteri quantitativi, ma il calo deve essere almeno del 25% |
| 7 | re-innalzamento indici impedenza art. splenica | Totalmente teorico, basato su altre condizioni di ripristino di normale resistenza portale, mancano studi dedicati. |

Bibliografia

- Bolondi L et al. Morphological and hemodynamic changes in the portal venous system after distal splenorenal shunt: an ultrasound and pulsed Doppler study. *Hepatology* 1988;8: 652-657
- Bolondi L et al. Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery* 1984;95: 261-269
- Chong WK et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; US assessment with maximum flow velocity. *Radiology* 1993;189: 789-793
- Dodd III et al. Detection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction; values of duplex Doppler sonography. *AJR* 1995; 164: 1119-1124
- Grant EG et al. Color Doppler imaging of portosystemic shunts. *AJR* 1990;154: 393-7
- Lacy AM et al. Long-term effects of distal splenorenal shunt on hepatic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis: importance of reversal of portal blood flow. *Hepatology* 1992;15:616-622
- Lafortune et al. Hemodynamic changes in portal circulation after portosystemic shunts: use of duplex sonography in 43 patients. *AJR* 1987; 149:701-706
- Lafortune et al. Short- and long- term hemodynamic effects of tranjugular intrahepatic portosystemic shunts: a Doppler/manometric correlative study. *AJR* 1995; 164: 997-1002
- Shiffman ML et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: a conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. *Hepatology* 1995; 22:1591-1597

PATOLOGIA BILIARE

Ecografia

Nel sospetto o in presenza di patologia del sistema biliare già nota, l'esecuzione dell'esame ecografico non può ovviamente prescindere non solo dallo studio del fegato nel suo insieme, ma nemmeno da una valutazione complessiva dell'addome superiore. Alterazioni del sistema biliare possono infatti semplicemente riflettere patologie di altri organi o distretti: esempio classico è la distensione della colecisti e/o delle vie biliari dovuta a patologia dell'ilo epatico o della testa pancreatico.

L'esame ecografico del sistema biliare trova indicazione: 1) in presenza di sintomatologia di tipo "biliare"; 2) in presenza di massa palpabile in ipocondrio destro; 3) in presenza di ittero o subittero; 4) in presenza di elevazione anche lieve degli enzimi della colestasi senza ittero.

La sintomatologia "biliare" pone il quesito clinico di calcolosi colecistica o delle vie biliari. In tale caso l'esecuzione dell'esame ecografico dell'addome superiore con particolare attenzione al sistema biliare è obbligatoria.

Nel sospetto di colelitiasi l'esame ecografico può ritenersi esaustivo quando l'operatore è certo di aver potuto adeguatamente esplorare tutte le porzioni del viscere (fondo, corpo ed in particolare la difficile regione infundibolare). Soddisfatte tali condizioni l'ecografia della colecisti, per il quesito di litiasi, possiede una accuratezza diagnostica superiore al 95%. L'esame ecografico può indicare numero, dimensioni e mobilità dei calcoli all'interno del viscere; non può definirne la natura - in vista di eventuali terapie litolitiche - che verrà eventualmente identificata da indagini radiologiche (Rx colecistografia, TC).

La sintomatologia presentata dal paziente può suggerire una colelitiasi complicata : colecistite acuta, colecistite enfisematosa, empiema della colecisti, colecistite gangrenosa. Anche per tali patologie l'esame ecografico è immediatamente indicato e diagnostico in più del 90% dei casi.

L'indagine è altresì diagnostica nei meno frequenti casi di colecistite acuta alitiasica, che può insorgere nel decorso postoperatorio, negli ustionati, nel diabete scompensato.

Di riscontro generalmente occasionale sono le cosiddette colecistosi (iperplastiche, tesaurismosiche), per le quali, una volta formulata la diagnosi ecografia ed in assenza di sintomi e segni clinici, non è necessario un programmato follow-up ecografico.

Discorso a parte merita una forma di colecistosi tesaurismosica, la calcinosi colecistica (colecisti "a porcellana"), che presenta un aspetto ecografico tipico. Essendo tale patologia gravata da sviluppo del carcinoma della colecisti fino al 60% dei casi, la diagnosi ecografica indica direttamente l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda le formazioni polipoidi, l'atteggiamento varia a seconda delle loro dimensioni: le lesioni inferiori ad 1cm. possono essere monitorizzate con un controllo ecografico all'anno; le lesioni superiori ad 1 cm. meritano una valutazione chirurgica, dato che i riscontri anatomico-patologici hanno documentato che il carcinoma in situ può svilupparsi al di sopra di tale misura.

L'esame ecografico della colecisti per il quesito di litiasi non può ovviamente prescindere da una approfondita valutazione delle vie biliari intraepatiche e della via biliare principale. Per eseguire un accurato studio di quest'ultima struttura è talvolta necessario far cambiare di decubito il paziente (da supino a laterale sinistro) o fargli assumere un moderato quantitativo di acqua utilizzando quin-



di il duodeno come finestra acustica. Con tali accorgimenti l'ecografia ha nettamente migliorato la propria accuratezza nella diagnosi di coledocolitiasi (70-80 %). Paraltro, in presenza di colica biliare, la negatività dell'esame ecografico, pur correttamente eseguito, non autorizza la non esecuzione di indagini successive (colangio-RM, CPRE).

Il rilievo obiettivo di massa palpabile in ipocondrio destro impone l'esecuzione immediata di un esame ecografico del sistema epato-biliare, esame che in talune circostanze può essere direttamente diagnostico. Le patologie di pertinenza biliare che possono determinare tale dato obiettivo sono: idrope o empiema della colecisti, carcinoma della colecisti, ascessi epatici complicanti colecistiti e colangiti, cisti biliari, voluminose dilatazioni cistiche dei dotti biliari in corso di malattia di Caroli, cistoadenomi e cistoadenocarcinomi biliari, colangiocarcinomi delle vie biliari intraepatiche (del I tipo) in fase avanzata.

Anche in tale circostanza l'esame ecografico si pone come primo step diagnostico e, anche se non è frequentemente in grado di formulare la diagnosi definitiva, sicuramente indica la più idonea metodica successiva (TC, colangio-RM, CPRE, FNB ecoguidata, drenaggio ecoguidato).

Il rilievo clinico di ittero pone immediatamente indicazione ad un esame ecografico dell'addome superiore. Per la diagnosi differenziale tra ittero non ostruttivo ("medico") ed ostruttivo ("chirurgico") l'ecografia possiede una accuratezza diagnostica superiore al 95 %. L'esame è quindi direttamente in grado, spesso prima dei referti di laboratorio, di indicare la destinazione del paziente e, anche in questo caso, la più idonea indagine esame ecografico e successiva per formulare la diagnosi definitiva ed attuare la terapia (ad esempio colangiografia e sfinterotomia endoscopiche).

Il quesito clinico "dilatazione o meno del sistema biliare" impone un accurato studio delle vie biliari intraepatiche per evidenziare anche dilatazioni distrettuali (tutti i segmenti epatici andranno quindi esplorati) e delle via biliare principale (VBP) fino al suo tratto più distale. Come già affermato a proposito della coledocolitiasi, il coledoco terminale è spesso di difficile valutazione ecografica ed è qui che più frequentemente si localizza la patologia. Il valore massimo di normalità del calibro della VBP viene indicato in mm.6; i pazienti colecistectomizzati possono presentare valori anche doppi. Dirimente in tale eventualità è la presenza o meno di sintomi clinici o dati di laboratorio.

Una volta che l'esame ecografico ha stabilito la natura ostruttiva di un ittero (dilatazione del sistema biliare → ittero ostruttivo) rimangono da determinare la sede e la natura dell'ostruzione. Per tali quesiti l'ecografia possiede un accuratezza diagnostica rispettivamente del 70-80% e del 80-90%. Tali dati assumono particolare importanza nell'eventualità delle neoplasie delle vie biliari, in quanto, anche in questo caso, ad un attendibile esame ecografico potrà seguire un successivo esame di imaging definitivamente diagnostico o direttamente una procedura terapeutica (per esempio posizionamento di stent decompressivo dopo CPRE).

L'elevazione degli enzimi della colestasi (γ -GT, fosfatasi alcalina) ed eventualmente delle transaminasi in assenza di ittero pone indicazione ad una ecografia epato-biliare. In tale circostanza generalmente l'esame ecografico esclude una patologia squisitamente biliare e conforta semmai la diagnosi di malattia cronica di fegato (steatosi, steato-epatite non alcolica < NASH > , epatite cronica a varia eziologia ecc.).

La colangite sclerosante, nelle sue fasi iniziali, può presentare un quadro ecografico del tutto negativo. Nelle fasi più avanzate, con comparsa dell'ittero, si può evidenziare la dilatazione delle vie biliari intraepatiche e la non riconoscibilità della VBP; molto sospetto, per tale patologia, è il rison-

tro di una VBP a lume ristretto e pareti irregolari. L'esame colangiografico confermerà la diagnosi. Il controllo ecografico dei tratti intestinali colpiti da malattia infiammatoria intestinale è ormai entrato nella routine del monitoraggio clinico-strumentale di tali pazienti. La colangite sclerosante è la più frequente complicanza extraintestinale di tali malattie. In sede di linee guida è quindi utile raccomandare una esplorazione del sistema epato-biliare ogni qualvolta venga richiesta una esplorazione ecografica delle anse intestinali in presenza di malattia cronica infiammatoria intestinale.

Colangio-Pancreatografia con Risonanza Magnetica (CPRM)

Questa metodica impiega immagini RM ottenute con sequenze T2 pesate che mostrano i fluidi stazionari, in particolare quelli contenuti nei dotti biliari e pancreatici, come alta intensità di segnale, mentre viene abbattuto il segnale proveniente dalle strutture circostanti. L'accuratezza della CPRM nel visualizzare la via biliare principale normale o dilatata è vicina al 100%, mentre la sensibilità e la specificità nel valutare una ostruzione oscilla intorno al 90-100%. Essa ha una elevata accuratezza diagnostica della CPRM anche nella colangite sclerosante primitiva.

Possono essere riconoscibili calcoli fino a 2 mm di diametro analizzando le immagini native. In presenza di calcoli di piccole dimensioni (<6 mm) la sensibilità della CPRM si riduce a <60% così come l'accuratezza nel valutare il numero dei calcoli quando sono impiegate apparecchiature standard. L'elevato valore predittivo negativo della CPRM nell'escludere la litiasi della VBP offre la possibilità di evitare inutili CPRE.

Nella litiasi intraepatica la CPRM ha una sensibilità diagnostica del 67% ed una specificità del 100%. Nella colangite sclerosante e nelle colangiopatie associate a sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) la CPRM evidenzia le stenosi, le occlusioni e le irregolarità dei dotti biliari intraepatici ed in tal modo offre la possibilità di ridurre il rischio di sepsi conseguente alle alte pressioni necessario per eseguire la CPRE. Inoltre la CPRM permette lo studio dei dotti biliari nel loro naturale grado di distensione.

Nella patologia neoplastica delle vie biliari la CPRM consente di determinare con accuratezza l'esatta localizzazione ed estensione della ostruzione e il grado di dilatazione delle vie biliari. Per quanto riguarda l'identificazione della natura delle stenosi, l'accuratezza della CPRM si riduce, così come accade per la CPRE.

Colangio-Pancreatografia Retrograda per-Endoscopica (CPRE)

La CPRE è stata considerata sino ad oggi il "gold standard" nella diagnosi della patologia bilio-pancreatica. Essa consente di visualizzare per opacizzazione il sistema bilio-pancreatico nell'80-95% dei casi ed ha molteplici potenziali indicazioni. Queste includono l'ittero ostruttivo di natura benigna (calcoli, stenosi iatrogene o infiammatorie) e maligna (neoplasie bilio-pancreatiche o ampollari); la colangite acuta, la pancreatite acuta biliare, la sospetta coledocolitiasi in pazienti candidati a colecistectomia laparoscopica, le fistole biliari, le complicanze biliari dopo trapianto di fegato, le malformazioni (cisti, coledocoele, diverticoli), le parassitosi intraduttali e le cisti da echinococco. L'utilizzazione della CPRE come sola metodica diagnostica si è notevolmente ridotta negli ultimi anni per il contemporaneo sviluppo di nuove tecniche di imaging altrettanto valide, ma meno o per nulla invasive, come la EUS e la CPRM. La CPRE è infatti gravata da un certo rischio di morbilità (3-5%) e mortalità (circa 1%), rischio che aumenta se viene effettuata anche una papillosfinterotomia (ES). Inoltre la CPRE ha un tasso di insuccesso variabile dal 3 al 15%. Per tali motivi è attualmente oggetto di discussione il timing ottimale in cui porre l'indicazione alla CPRE nell'iter diagnostico di una sospetta colestasi ostruttiva ed anche se essa debba continuare ad essere considerata il gold standard diagnostico di riferimento.



Bibliografia

- Adamek HE, Albert] Weitz. M, Breer H, Schilling D, Riemann. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998; 43: 680-683.
- Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1999; 341: 258-263.
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10000 cases. *Gastroenterology* 1976; 70: 314-20.
- Brugge WR, van DamJ. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* 1999; 341:1808-1813.
- Cesari S, Liessi G, Balestreri L, Morassut S. Raysum reconstruction algorithm in MR cholangiopancreatography. *Magn Res Imag* 18: 217-219, 2000.
- Cotton PB, Lehman G, VennesJ, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393.
- Daly BD, Cheung H, Arnold M, Metreweli C. Ultrasound in the diagnosis of gallbladder carcinoma in Chinese patients. *Clin Radiol* 1993; 48: 41-44.
- De Ledinghen v, Lecesne R, Raymond JM, et al. Diagnosis of choledocolithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controfied study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
- Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, et al. MR cholangiopancreatography: experience in 300 subjects. *Radiology* 1998; 207:21-32.
- Fulcher FV, Turner MA, Capps GW. MR cholangiography: technical advances and cllnical applications. *Radiographics* 19: 25-44, 1999.
- Fultz PJ, SkukasJ, Weiss SL, Comparative imaging of gallbladder cancer. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 53-58.
- Hann LE, Greatex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *Am J RoentgenoI* 1997; 168: 985-989.
- Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, Furukawa T, Ito A, Hayakawa T. Differential diagnosis of gallbladder masses using colour Doppler ultrasonography. *J Gastroenterol HepatoI* 1996; 11, 840-846.
- Kumar M, Prashad R, Kumar A. Sharma A, Acharya R, Chattopadhyay TK. Relative merits of ultrasonography, computed tomography and cholangiography in patients with surgical obstructive jaundice. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 2027-2032.
- Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW, Nyberg PA. Biliary dilatation: defining th level and cause by real time US. *Radiology* 1986;160: 39-42.
- Li D, Dona BW, Wu YL, Yan K. Image-Directed and color Doppler studies of gallbladder tumors. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:551-555.
- LimJH, Lee DH, Ko YT, Yoon Y. Carcinoma ofthe ampulla of vater: sonographic and CT diagnosis. *Abdominal Imaging* 1993;18: 237-241.
- Looser C, Stain SC, Baer HU, Triller J, Blumgart LH. Staging of hilar cholangiocarcinoma by ufrasound and duplex sonography: a comparison with angiography and operative findings. *Br J Radiol* 1992; 65: 871-877.
- Magnuson TH, BenderJS, Duncan MD, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 63-72.
- Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, JamartJ, Geubel A, PringotJ, Deprez P. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopie ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32: 3-9.
- MendlerMH, Bouilfét P, Sautereau D, Chaumerliac P, Cessot F, Le SidanerA, Pillegand B. value ofMR Cholangiography in the diagnosis of obstructive diseases ofthe biliary tree: a study of 58 cases. *AmJ Gastroenterol* 1998;93: 2482-2490
- Pasanen P, Partanen K, Pikkarainen p, Alhava E, Pirinen A, Janatuinen E. Ultrasonography, CT, and ERCP in the diagnosis of choledocal stones. *Acta Radiol* 1992; 33: 53-56.
- pavone P, Laghi A, Catalano C, Broglia L, Panebianco V, Messina A, Salvatori FM, Passaricflo R. MR cholangiography in the examination ofpatients with biliary-enteric anastomoses. *AJR* 169: 807-811,1997
- Ramirez FC, Mcintosh AS, Dennert B, HarlanJR. Emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography in critically ill patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 368-371.
- Reiger R, Wayand W. Yield of prospective, noninvasive evaluation of the common bile duct combined with selective ERCP/sphincterotomy in 1390 consecutive laparoscopic cholecystectomy patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 6-12
- Reinhofd C, Taourel P, Bret P, et al. Choledocolithiasis: Evafuation ofMR Cholangiography for diagnosis. *Radiology* 1998; 209:435-442.

- Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumors. *Radiology* 1996; 198: 869-873.
- Sackmann M, Beuers u, Heimberger T. Biliary imaging: magnetic resonance cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography. *J Hepatol* 1999; 32: 334-338.
- Shimuzu S, Kutsumi H, Fujimoto s et al. Diagnostic endoscopic retrograde cholangio-pancreatography *Endoscopy* 1999; 31:74-9.
- Soto JA, Yucel EK, Barish MA, Chuttani R, Ferrucci JT. MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP. *Radiology* 2000: 85-89,1996
- SotoJA, Alvarez O, LoperaJE, Munera F, Restrepo JC, Correo G. Biliary obstruction: findings at MR cholangiography and cross-sectional MR imaging. *Radiographics* 20: 353-366, 2000.
- SotoJA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci IT, Chuttani R. Magnetic resonance Cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; no: 589-597.
- Stiris MG, Tennoe B, Aadiand E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile ductstones. *Acta Radiol* 41: 269-272, 2000
- Sugiyama M, Atomi Y, Hachya J. Magnetic resonance colangiography using half-fourier acquisition for diagnosis choledocolithiasis. *AmJ Gastroenterol* 1998, 93:1886-1890.
- Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomie variants ofthe biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1999: 521-527, 1996
- Varghese JC, Liddel RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 2000,55: 25-35.
- VargheseJC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR* 173:1527-1533,1999
- VargheseJC, Liddel RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee M. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct Cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 2000,55: 25-35.
- WatanabeY, Dohke M, Takaioshi I, et al. Diagnostic pitfalls of MR Cholangiopancreatography in the evaluation ofthe biliary tract and gallbladder. *Radiographics* 1999; 19: 415-429.
- Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocolithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44:118-122.

LESIONI FOCALI EPATICHE BENIGNE

L'identificazione e la caratterizzazione delle lesioni epatiche è una delle più delicate applicazioni della diagnostica per immagini, per la sua conseguente cruciale influenza sulla gestione del paziente. Infatti, poiché sia la prognosi che il trattamento riservato alle varie affezioni neoplastiche epatiche sono radicalmente diversi, è necessario individuare e caratterizzare le varie lesioni il più accuratamente e precocemente possibile. La valutazione della differente dinamica della vascolarizzazione del fegato e delle lesioni focali, viene attualmente eseguita mediante l'impiego di mezzi di contrasto di differente natura utilizzando differenti modalità di imaging, quali:

- l'ecografia, con le applicazioni color-Doppler e l'introduzione dei mdc, e di nuovi softwares di ricostruzione delle immagini e studio in seconda armonica;
- la TC spirale multistrato, che grazie all'elevata risoluzione spaziale, consente una valutazione dinamica dei comportamenti delle lesioni dopo somministrazione del mdc iodato, con successiva possibilità di ricostruzioni sempre più accurate;
- la RM, con magneti sempre più potenti e sempre nuovi mdc, quali gli epatospecifici che aumentano il già elevato potere di risoluzione di contrasto.

LESIONI FOCALI EPATICHE BENIGNE LIQUIDE

CISTI CONGENITE

Le cisti congenite o biliari del fegato sono cavità che contengono liquido chiaro o citrino, tappezzate da epitelio biliare che originano da un eccesso di dotti biliari, che non vanno incontro alla normale involuzione, ma possono successivamente dilatarsi, non comunicando con l'albero biliare.

La malattia policistica epatorenale è la sola patologia a cui viene riconosciuta una ereditarietà autosomica dominante a penetrazione variabile nell'adulto e recessiva nel bambino, anche se la frequenza delle cisti non parassitarie del fegato (CNP) aumenta nei familiari delle persone con patologia cistica congenita.

La terminologia attuale divide le cisti non parassitarie in:

- a) cisti uniche 61%
- b) fegato multicistico 36%; >1 cisti <50% interessamento dell'organo;
- c) fegato policistico 2,7% quando è interessato >50% fegato
- d) malattia policistica epatorenale 0,89%.

Le dimensioni delle cisti possono variare da alcuni mm ad alcune decine di cm, ma il 90% presenta dimensioni inferiori a 5 cm.

Le indagini epidemiologiche ecografiche mostrano una incidenza di questa patologia nella popolazione generale del 4,66%, inoltre confronti autoptico-ecografici evidenziano che le CMP del fegato sono rare sotto i 20 anni ma aumentano di numero e dimensioni con l'età (75% >70 anni).

Diagnosi ecografica

Le CNP del fegato di tipo solitario sono un reperto occasionale in ecografia, essendo asintomatiche e solo raramente emergono sul piano clinico. Il sintomo più frequente è il dolore, che scompare con l'aspirazione ecoguidata della cisti.

Le caratteristiche ecografiche sono quelle delle cisti di altri organi: immagini asoniche, rotondegianti od ovalari, con contorni regolari e ben definiti, parenchima circostante normale, vuoto acustico in A-mode, rinforzo di parete posteriore e coni d'ombra laterali. Le calcificazioni sono di norma

assenti, talvolta però la forma è irregolare e le pareti sono frastagliate. Quando sono sepimentate non è possibile discriminare se si tratta di un vero e proprio setto oppure della giustapposizione di due cisti contigue.

Le CNP possono causare bozzature del fegato e dislocare rami intraepatici di norma venosi, strutture queste ben valutabili all'eco-color-Doppler, metodica questa che peraltro consente di evidenziare anche l'assenza di vascolarizzazione della parete delle lesioni.

Il quadro ecografico della malattia policistica epatica è caratterizzato da molteplici aree prive di echi, ovalari, spesso radunate in gruppo; le cisti possono essere tanto numerose da rendere difficile riconoscere la colecisti. Questo reperto, associato ai rinforzi acustici posteriori ed ai coni d'ombra laterali, causano in genere una diffusa disomogeneità dell'ecostruttura epatica.

Le CNP del fegato si differenziano con facilità da ematomi, ascessi e tumori cistici dalla presenza di contorni regolari e normalità del parenchima circostante, dall'assenza di ecogenicità endocistiche e di elementi solidi o spessi setti. Le cisti idatidee semplici si differenziano per la presenza di una parete propria, ben evidenziabile con sonde da 5-7,5 MHz e per la presenza di sabbia idatidea e di scollamento della parete

Le cisti semplici appaiono alla RM come lesioni focali intraepatiche, a limiti netti e regolari, con pareti non apprezzabili e contenuto omogeneo ipodenso, con valori di attenuazione prossimi a quelli dell'acqua (<20 HU); dopo somministrazione di mdc per vena, non presentano impregnazione. Il contenuto presenta un T1 ed un T2 lunghi determinando una bassa intensità di segnale nelle sequenze T1 pesate ed una elevata intensità nelle sequenze T2 pesate. Tipicamente non si osserva contrast enhancement dopo iniezione di gadolinio. La diagnosi differenziale principale è con gli angiomi epatici (v. dopo), e può essere effettuata sia nelle sequenze pre-contrasto (in densità protonica, la cisti è isointensa rispetto al parenchima, mentre l'angioma è moderatamente iperintenso) sia dopo gadolinio, ove l'angioma presenta un caratteristico contrast enhancement. Talvolta le cisti possono essere emorragiche o avere contenuto proteinaceo; in tali casi, la RM ne permette la caratterizzazione dimostrando una iperintensità in T1.

CISTI PARASSITARIE

L'idatidosi è una infezione cosmopolita, ma è difficile stabilire la sua reale prevalenza nel mondo. Rappresenta una grave problema di sanità pubblica in Sud America, Iran ed Iraq; nel Mediterraneo l'incidenza varia da 5 a 35 casi per 100 mila abitanti in Algeria, Marocco e Tunisia, anche se i dati autoptici in quest'ultima regione riportano percentuali che raggiungono l'1,5%.

Uno studio epidemiologico ecografico mostra in Italia una incidenza molto elevata pari allo 0,16%, che raggiunge punte dello 0,39% al sud e del 2,09% in Sardegna (Caremani 1993). Questa discrepanza con i dati ISTAT è in parte dovuta alla messa in evidenza, tramite l'ecografia, di cisti parassitarie asintomatiche, la cui incidenza oscilla a seconda delle casistiche dal 30 al 60% con una prevalenza che varia dallo 0,1% in Italia, allo 0,3% in Tunisia e raggiunge l'8,5% in Argentina.

La storia naturale dell'infezione spiega come mai questa parassitosi interessi nel 90% il fegato, nel 9% il polmone e nell'1% reni, milza, peritoneo, cuore, occhio ed encefalo. Questi dati differiscono dalle casistiche degli anni 60-70, dove il rapporto tra fegato e polmone era 1,8/1, ma queste ultime si riferivano a pazienti sintomatici in periodi dove la sensibilità della diagnostica per immagini addominale era molto bassa.

La cisti da echinococco attraversa nella sua evoluzione due fasi: la prima è caratterizzata dalla crescita e dalla proliferazione del parassita (questa è la fase responsabile delle complicazioni), la seconda è determinata dall'involuzione, quanto l'idatide va incontro a sofferenza naturale o indotta dai far-



maci o dall'introduzione al suo interno di alcool etilico, che possono determinare alterazioni della struttura cistica fino alla morte del parassita.

La prima fase è caratterizzata dalla formazione di cisti contenenti membrane prolifere e chitinose, responsabili queste ultime della produzione di liquido e sabbia idatidea. La compressione dei tessuti circostanti causa successivamente la formazione del pericistio, mentre la sabbia idatidea può dare origine a cisti figlie sia endogene che esogene. Nella seconda fase la cisti si riempie di sabbia idatidea, membrane prolifere e chitinose rotte che sostituiscono progressivamente la componente liquida; le membrane ed il contenuto endocistico possono successivamente organizzarsi o calcificare, la lesione scompare molto raramente, anche quando il parassita muore.

Diagnosi ecografica

L'ecografia ha mostrato in questi ultimi anni una elevata sensibilità (93-98%) ed una buona specificità (88-90%) nella diagnosi di echinococcosi addominale, di conseguenza è considerata attualmente la metodica di prima istanza, data l'elevata accuratezza diagnostica, il basso costo e la non invasività, da utilizzare nella ricerca di questa patologia. I dati della letteratura confermano la sua importanza non solo nella diagnosi, ma anche negli studi epidemiologici, nella valutazione dello studio della malattia, nella diagnosi differenziale con altre patologie, nella rapida evidenziazione delle complicanze, nella valutazione dell'efficacia della terapia (medica, chirurgica, ecoguidata) e nel trattamento mediante introduzione per via ecoguidata di sostanze protoscolicide (PAIR, D-PAI, PEI).

Valutare lo stadio di malattia risulta attualmente indispensabile nel management dell'echinococcosi addominale, per cui si rende necessario classificare ecograficamente le fasi di questa parasitosi. Questo è possibile poiché esiste una correlazione tra evoluzione della malattia e quadri ecografici delle cisti addominali. La correlazione biologico-ecografica consente di dividere in tre stadi l'idatidosi addominale.

Il primo è caratterizzato dalla crescita e dalla proliferazione del parassita con presenza di protoscolici vitali e con segni ecografici di lesione prevalentemente liquida con cisti figlie (Gruppo 1).

Il secondo stadio è rappresentato dall'involutione del parassita, fase transizionale dove i protoscolici possono essere presenti o non essere con scollamento-rottura delle membrane e progressiva scomparsa della componente liquida sostituita da quella solida (Gruppo 2).

Il terzo stadio è caratterizzato dalla degenerazione dell'idatide dove la cisti diviene inattiva con scomparsa dei protoscolici; ecograficamente si presenta completamente solidificata e/o calcificata (Gruppo 3).

L'ecografia ha permesso di studiare in vivo l'evoluzione-involuzione-degenerazione del parassita, poiché questi periodi di vita dell'idatide sono caratterizzati nella maggior parte dei casi da aspetti ecografici peculiari.

Le classificazioni ecografiche devono mostrare in logica conseguenza e con quadri ecografici caratteristici l'evoluzione di questa importante parasitosi. La prima classificazione fu proposta nel 1981 da Gharbi, basata interamente su studi clinici. L'uso diffuso dell'ecografia ha consentito di studiare meglio la storia naturale e le modifiche della patologia durante la terapia ed ha portato alla modifica da parte di molti autori della classificazione di Garbi (Beggs 1983; Lewall&McCorkell; Caremani 1997; Perdomo 1997; Shambesh 1999). Questa pleora di classificazioni ecografiche ha fatto sorgere la necessità di una classificazione unitaria che consenta di confrontare i risultati sia di studi epidemiologici che clinici, condotti nelle differenti regioni del mondo.

La proposta del WHO di una classificazione standardizzata riconosce 5 tipi di cisti raggruppabili in 3 gruppi: Cisti di tipo I e II (Gruppo 1) cisti attive che contengono protoscolici vitali, con presenza

di caratteri ecografici di vitalità, cioè liquido idatideo e cisti figlie; cisti di tipo III che possono contenere, ma non sempre, protoscolici vitali e che mostrano segni ecografici di sofferenza, distacco di membrana e rottura delle membrane (Gruppo 2); cisti di tipo IV e V che non contengono protoscolici vitali e mostrano segni ecografici di involuzione e cioè solidificazione calcificazione (Gruppo 3).

CLASSIFICAZIONE ECOGRAFICA DELLE CISTI IDATIDEE ADDOMINALI

Tipo I: cisti idatidea semplice, che può essere completamente ecopriva, con evidente parete propria; (a) senza echi o strutture interne; (b) con fini echi galleggianti o stratificati (snow flake sign).

Tipo II: cisti idatidea multipla, dovuta a cisti (multiple esogene contigue (a) o multisettata per presenza di cisti figlio endogene (b). Queste ultime possono assumere un aspetto a rosetta, a nido d'ape o a ruota.

Tipo III: cisti con distacco di membrana, che può avere un aspetto a doppia parete o a ninfea galleggiante o cisti idatidea mista, caratterizzata dalla presenza contemporanea di lesioni solide o liquide, frequentemente settate.

Tipo IV: cisti idatidea eterogenea, che può assumere un aspetto a gomito, caratterizzato da una lesione ecogena attraversata da strutture canalari asoniche, o da una lesione prevalentemente ipoecogena; cisti idatidea iperecogena, con aspetto omogeneo a tempesta di neve o diffusamente disomogeneo.

Tipo V: cisti idatidea calcificata, che può mostrare calcificazione della sola parete o apparire completamente calcifica.

L'accuratezza diagnostica dell'ecografia seguendo questa classificazione è per l'echinococcosi addominale elevata e permette di porre la diagnosi, in associazione con la sierologia nel 92-93% dei casi e di sospettarla nel 96-97%.

I segni ecografici tipici di cisti idatidea sono presenti nell'83% dei casi e sono caratterizzati dalla sabbia idatidea, da immagini multisettate, distacco di parete, forma a gomito o lesioni calcifiche. Questi segni ecografici sono specifici di idatidosi di tipo Ib, II, III, IV (aspetto a gomito di lana), V. La diagnosi differenziale si pone, a livello epatico, tra le cisti di tipo Ia e le cisti non parassitarie e tra le cisti di tipo IV ed altre patologie neoplastiche e non del fegato. Nel primo caso le difficoltà sono superabili, oltre che con uno studio tramite TC o RM, con un'attenta ricerca ecografica della parete propria, ben evidente nelle forme parassitarie, dove assume un aspetto a triplo strato, in particolare quando le lesioni sono studiate con sonde da 5-7.5 Mhz. Le cisti idatidee di aspetto solido o pseudosolido necessitano una corretta ricerca di alcuni caratteri semeiologico-ecografici: presenza di una parete propria, rinforzo di parete posteriore e coni d'ombra laterali, calcificazioni, immagini ecogene a spirale e piccole cisti figlie.

L'eco-Color-Doppler consente inoltre di evidenziare l'assenza di vascolarizzazione delle lesioni parassitarie, elemento differenziale spesso di notevole importanza rispetto ad altre lesioni epatiche, che mostrano un pattern vascolare talora peculiare.

Una classificazione ecografica necessita però di una traduzione in termini clinici per cui le cisti idatidee addominali possono essere raggruppate:

- Gruppo 1: cisti in evoluzione che sono normalmente fertili e contengono protoscolici vitali (tipo I,II)
- Gruppo 2: cisti in involuzione, che possono contenere, ma non con certezza, protoscolici vitali (tipo III), cioè cisti con scollamento e rottura delle membrane e progressiva riduzione della componente liquida a favore di quella solida.



- Gruppo 3; cisti degenerate che contengono di norma protoscolici vitali (tipo IV e V) cioè cisti completamente solidificate e calcificate.

Esistono dei criteri RM, altamente specifici seppur non patognomonici, che consentono la caratterizzazione di una cisti da echinococco, e sono basati sull'aspetto della parete, che appare spessa e marcatamente ipointensa nelle sequenze T2 pesate, dalla presenza di cisti figlie, che configurano talvolta un tipico aspetto "a rosetta" e del distacco di membrana, quando presente, nel quale si dimostra un aspetto di membrana flottante nel liquido della cisti. Altre entità da differenziare sono le cisti ad origine biliare, ed in particolare, la malattia di Caroli, caratterizzata dalla presenza di multiple dilatazioni congenite di tipo cistico delle vie biliari intra-epatiche. Anche in questo caso la RM può essere di aiuto nella diagnosi differenziale, in particolare utilizzando sequenze di colangiografia con RM, con le quali è possibile dimostrare la comunicazione tra le diverse cisti e l'albero biliare; tale reperto risulta essere il criterio fondamentale per la diagnosi.

Infine, bisogna menzionare gli ascessi epatici, che possono presentare caratteristiche di intensità di segnale simili alle cisti, ma nei quali si osserva di solito una parete spessa e con marcato contrast-enhancement; inoltre, il fegato circostante la lesione ascessuale presenta lieve iperintensità di segnale in T2, riferibile ad una concomitante alterazione infiammatoria

ASCESSI EPATICI

Gli ascessi epatici sono relativamente rari, variando da 6 a 30 casi per centomila ricoveri/anno. La frequenza sembra in aumento, ma è forse legata alla maggior accuratezza diagnostica. Gli ascessi epatici possono essere unici, multipli, e possono essere dovuti a funghi, batteri e protozoi. I primi insorgono esclusivamente nei pazienti affetti da immunodeficienza congenita o acquisita, quelli da piogeni rappresentano la casistica preponderante nei paesi industrializzati, mentre gli ascessi amebici lo sono nei paesi sottosviluppati.

L'US ha un'accuratezza diagnostica che supera in alcune casistiche il 90%, venendo considerata la tecnica diagnostica di 1° livello; TAC e RMN non presentano particolari vantaggi rispetto all'US, che ha oramai superato i cosiddetti ostacoli tecnici.

ASCESSI DA FUNGHI

Gli ascessi micotici possono presentare un aspetto peculiare, che all'US risulta spesso patognomonico. Nell'evoluzione dell'ascesso da funghi si possono evidenziare i seguenti quadri: nelle forme iniziali è frequente l'aspetto a ruota dentro la ruota che consiste in una zona ipoecogena, che circonda un anello iperecogeno, dovuto il primo ad edema ed il secondo a cellule infiammatorie, con un ulteriore nido centrale ipoecogeno, che si correla con una area di necrosi, dove spesso si repertano i funghi. Questo tipo è frequente nelle fasi iniziali della malattia e può evolvere in una lesione con aspetto a bersaglio. Le forme più frequenti sono però quelle globalmente ipoecogene, mentre rare sono quelle piccole multiple iperecogene, con variabile rinforzo di parete posteriore. Recentemente sono state descritte in corso di Pneumocistosi epatica (attualmente considerato un micete) alterazioni caratterizzate da epatomegalia con multipli spot iperecogeni che possono far assumere al fegato un aspetto a tempesta di neve (snow-storm like). Nonostante l'aspetto delle lesioni, le sole immagini ecografiche non sono sempre dirimenti, per cui per una diagnosi eziologica si rende necessario molto spesso un prelievo ecoguidato.

ASCESSI DA PIOGENI

L'incidenza media annuale degli ascessi da piogeni oscilla da 4 a 16 casi per milione di abitanti, caratterizzandosi con sintomi e segni aspecifici come febbre ed elevazione della fosfatasi alcalina. Le emocolture risultano positive solo nel 40%, mentre le pus-colture raggiungono l'80%. L'aspetto ecografico di un ascesso batterico del fegato dipende dallo stadio evolutivo. Nella fase iniziale o pre-suppurativa, quando la lesione è caratterizzata da flogosi e necrosi del tessuto epatico, si può mettere in evidenza un'area ipoecogena a contorni irregolari e sfumati, senza nessun carattere di specificità. La fase successiva è caratterizzata da una progressiva digestione del parenchima ad opera di enzimi proteolitici, che determina una raccolta liquida più o meno corpuscolata. La fase suppurativa appare agli US come una area asonica a contorni irregolari, al cui interno sono di solito presenti echi sparsi in sospensione o stratificati nelle porzioni declivi riferibili a pus e detriti cellulari. Posteriormente alla lesione, si può apprezzare un rinforzo acustico-posteriore con cono d'ombra laterali. A seconda della concentrazione del materiale necrotico, l'aspetto ecografico dell'ascesso varia da una lesione completamente priva di echi a lesioni parzialmente o totalmente ecogene. In quest'ultimo caso, l'aspetto ultrasonografico può essere quello di un nodulo pseudosolido ed assumere un aspetto simil-neoplastico. Una complicanza importante della fase suppurativa è la fistolizzazione, che si verifica quando la pressione all'interno dell'ascesso determina l'interruzione della continuità del parenchima epatico o come complicanza di un drenaggio ecoguidato. Nella fase di risoluzione prevalgono i fenomeni di organizzazione e di riparazione, dove la quota liquida progressivamente viene eliminata, di conseguenza gli US evidenziano una lesione che si riduce di dimensioni, assumendo una struttura ipo-iperecogena, fino a scomparire. Talora possono permanere aree iperecogene con o senza cono d'ombra posteriore, espressione di processi di fibrosi e di calcificazione. Raramente gli ascessi possono avere una risoluzione spontanea e questo avviene se il pus trova una via di drenaggio che consente lo svuotamento della cavità ascessuale. I pazienti che vengono sottoposti ad una incongrua terapia antibiotica, specie se immunodepressi possono andare incontro ad uno stadio subacuto-cronico. In questo caso la lesione sviluppa perifericamente una reazione fibroblastica, che porta alla comparsa di una parete iperecogena, più o meno spessa, con contorni irregolari e spesso anfrattuosi. Talora la parete viene ad essere circondata da un sottile alone ipoecogeno, secondario a reazione infiammatoria e all'aumento del flusso ematico del parenchima adiacente.

Gli ascessi epatici secondari a germi gas produttori possono presentare immagini del tutto peculiari. Il gas che si forma all'interno della cavità ascessuale si stratifica per gravità nelle porzioni meno declivi ed assume l'aspetto di echi intensamente luminosi, che generano posteriormente coni d'ombra e/o riverberazioni di tipo comet-tail. Tali echi possono formare delle immagini di livello liquido-gas.

ASCESSI DA ENTAMOEBA HISTOLICA

Anche il quadro ecografico dell'ascesso amebico varia con lo stadio evolutivo della malattia: inizia con una fase pre-colliquativa che evolve in una colliquativa e di liquefazione del tessuto, la quale a sua volta può complicarsi o andare incontro a cicatrizzazione. Nella fase pre-colliquativa si può osservare, nei primi giorni della malattia, un quadro ecografico sostanzialmente normale; gli unici segni indiretti evidenziabili sono la colecistite acuta alitiasica e la pancreatite, segnalati nel 50% dei casi. Dal 4°-5° giorno si sviluppa una zona disomogenea ipoecogena a contorni irregolari e sfumati. Nella fase colliquativa si distingue uno stadio iniziale, o della necrosi che si manifesta con lesioni ipoecogene omogenee a contorni regolari ed uno successivo o della liquefazione, caratterizzato da cavità asoniche a contorni ben definiti il cui contenuto, specie nelle lesioni voluminose, sembra avere



un movimento centripeto permanente. L'evolversi di queste fasi è rapido e la lesione liquefa abitualmente in due settimane. Nella fase colliquativa, per aumento della pressione endocavitaria, la raccolta può aprirsi nel peritoneo, nella pleura e, limitatamente agli accessi del lobo sinistro, nel pericardio, compromettendo in questo caso la vita del paziente. La cicatrizzazione è invece un processo che avviene con il progressivo riempimento della cavità asessuale: i limiti tornano ad essere imprecisi ed il contenuto riprende a poco a poco la stessa ecostruttura del parenchima sano. L'evoluzione è lenta, dipendendo dalle dimensioni e dalla terapia, in quanto con la sola terapia medica e per lesioni superiori a 10 cm possono occorrere da 1 a 2 anni, residuando talora lesioni cistiche sterili.

Un aspetto peculiare è l'ascesso amebico del fegato che si può riscontrare nei pazienti immunodepressi, dove la lesione può assumere un aspetto pseudotumorale o a nido d'ape

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La sola ecografia consente di porre una diagnosi certa di ascesso in una percentuale minima di casi; infatti anche l'aspetto a ruota dentro la ruota, immagine tipica di ascesso micotico, come pure le lesioni a bersaglio o ipoecogene possono simulare una patologia metastatica.

Le immagini ipoecogene occupate da intensi echi luminosi con artefatti da riverbero, sono aspetti frequenti anche in corso di metastasi ascessualizzate da germi gas-produttori; nello stesso modo le metastasi ascessualizzate da germi aerobi possono mimare ecograficamente tutti i tipi di ascessi come pure linfomi. Una diagnosi sicura di ascesso epatico può essere ottenuta anche nei casi apparentemente tipici, soltanto con un prelievo mirato, che permette la ricerca diretta e la coltivazione dei vari parassiti.

La puntura ecoguidata di una lesione epatica, sospetta di essere un ascesso del fegato, è sempre indicata, poiché i caratteri semeiologici ecografici, quali la forma rotondeggiante, l'assenza di una parete propria, l'aspetto ipoecogeno della lesione con presenza di fini echi omogenei, la continuità con la glissoniana ed il rinforzo di parete posteriore, si trovano globalmente solo in un terzo dei pazienti e anche quando presenti, sono scarsamente specifici.

Bibliografia

- Akhan O, Ozmen MN, Dincer A, Sayek I, Gocmen A. Liver hydatid disease: long-term results of percutaneous treatment. *Radiology* 1996; 198:259-64.
- Babba H, Messedi A, Masmoudi S, et al. Diagnosis of human hydatidosis: comparison between imagery and six serologic techniques. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:64-8.
- Bronnimann S, Baer HU, Malinverni R, et al. *Listeria monocytogenes* causing solitary liver abscess. Case report and review of the literature. *Dig Surg (Switzerland)*, 1998, 15(4) p364-8
- Caremani M, Benci A, Maestrini R, Accorsi A, Caremani D, Lapini L. Ultrasound imaging in cystic echinococcosis. Proposal of a new sonographic classification. *Acta Trop* 1997; 67:91-105.
- Carmona C, Perdomo R, Carbo A, et al. Risk factors associated with human cystic echinococcosis in Florida, Uruguay: results of a mass screening study using ultrasound and serology. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:599-605.
- Catalano O, De Rosa A, Cusati B, et al. Diagnostic imaging and interventional radiology of amebic liver abscesses. Personal experience *Radiol Med (Torino) (Italy)*, Oct 1999, 98(4) p283-7
- Cohen H, Paolillo E, Bonifacino R, et al. Human cystic echinococcosis in a Uruguayan community: a sonographic, serologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:620-7.
- Dull JS, Topa L, Balgha V, et al. Non-surgical treatment of biliary liver abscesses: efficacy of endoscopic drainage and local antibiotic lavage with nasobiliary catheter. *Gastrointest Endosc (United States)*, Jan 2000, 51(1) p55-9
- Filice C, Brunetti E, Bruno R, Crippa FG. Percutaneous drainage of echinococcal cysts (PAIR—puncture, aspiration, injection, reaspiration): results of a worldwide survey for assessment of its safety and efficacy. WHO- Informal Working Group on Echinococcosis-Pair Network. *Gut* 2000; 47:156-7.

- Filice C, Brunetti E, Bruno R, et al. Clinical management of hepatic abscesses in HIV patients. *Am J Gastroenterol* (United States), Apr 2000, 95(4) p1092-3
- Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta Trop* 1997; 64:95-107.
- Filice C, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, Strosselli M, Foglieni CS. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. *Gastroenterology* 1990; 98:1366-8.
- Haddad MC, Al-Kutoubi AO. Treatment of a chronically draining infected hepatic echinococcal cyst cavity with repeated injection of 10% povidone-iodine. *Cardiovasc Intervent Radiol* (United States), Nov-Dec 2001, 24(6) p446-7
- Hansen PS, Schonheyder HC Pyogenic hepatic abscess. A 10-year population-based retrospective study. *APMIS* (Denmark), Mar 1998, 106(3) p396-402
- Herrera-Llerandi R Management of hepatic abscesses. *World J Surg* (United States), Dec 1999, 23(12) p1316
- Jimenez E, Tiberio G, Sanchez J, et al. Pyogenic hepatic abscesses: 16 years experience in its diagnosis and treatment *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Spain), Aug-Sep 1998, 16(7) p307-11
- Khuroo MS, Wani NA, Javid G, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997; 337:881-7.
- Lee KT, Wong SR, Sheen PC Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience and analysis of risk factors. *Dig Surg* (Switzerland), 2001, 18(6) p459-65; discussion 465-6
- Lewall D, McCorkell S. Rupture of echinococcal cysts: diagnosis, classification, and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146:391-4.
- Lo RH, Yu SC, Kan PS. Percutaneous needle aspiration in the treatment of hepatic abscess: factors influencing patients' outcome. *Ann Acad Med Singapore* (Singapore), Mar 1998, 27(2) p173-7
- MacPherson C, Romig T, Zeyhle E, Rees P, Were J. Portable ultrasound scanner versus serology in screening for hydatid cysts in a nomadic population. *Lancet* 1987; 2:259-61.
- Martino S, Ciocchini M, Marmont A, et al. Treatment of hepatic abscesses in chronic granulomatous disease with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* (United States), Jan 2000, 30(1) p222-3
- Men S, Hekimoglu B, Yucesoy C, Arda IS, Baran I. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:83-9.
- Sadia Perez D, Cea-Calvo L, Aguado Garcia JM, et al. Brucella hepatic abscess. Report of a case and review of the literature *Rev Clin Esp* (Spain), Jun 2001, 201(6) p322-6
- Salzano A, Rossi E, Carbone M, et al. Suburban amebiasis: the diagnostic aspects via computed tomography and echography and the percutaneous treatment of amebic liver abscesses *Radiol Med* (Torino) (Italy), Mar 2000, 99(3) p169-73
- Shambesh MA, Craig PS, Macpherson CN, Rogan MT, Gusbi AM, Echuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in northern Libya. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:462-8.

LESIONI FOCALI EPATICHE BENIGNE SOLIDE: ECOGRAFIA, TC E RM

Angioma

L'emangioma o angioma epatico è la lesione di più frequente riscontro nel fegato, più comune nel sesso femminile e di solito asintomatica. Essa rappresenta di solito un rilievo occasionale, spesso da differenziare rispetto a lesioni solide neoplastiche. Ha dimensioni variabili da pochi millimetri fino a dimensioni cospicue, talvolta anche con sviluppo esofitico. Da un punto di vista anatomico-patologico l'emangioma può essere suddiviso in emangioma capillare e emangioma cavernoso. L'emangioma capillare presenta dimensioni inferiori a 3 cm, e soprattutto se piccolo, un'alta concentrazione di microvasi, per tale motivo, per il conseguente comportamento contrastografico, viene anche definito emangioma ad alto flusso. In genere però presenta un conformazione mista, caratterizzata da noduli con vascolarizzazione periferica e laghi venosi. L'emangioma cavernoso, è invece caratterizzato dalla presenza di fini branche vascolari e ampi laghi venosi. Quindi, appaiono come lesioni noncapsulate, a struttura non omogenea, in cui sono presenti laghi venosi alternati ad aree di tessuto connettivo denso o aree trombizzate.



All'esame ecografico gli emangiomi capillari presentano margini netti, appaiono omogeneamente iperecogeni rispetto al circostante parenchima epatico, eccezion fatta per i casi con fegato steatosico. Gli emangiomi cavernosi presentano maggiori dimensioni, margini indefiniti, con struttura eterogenea e variabile ecogenicità, con aree ipoecogene corrispondenti ai laghi venosi. La presenza di cono posteriore di enhancement è più frequentemente evidenziabile negli emangiomi capillari, rispetto al cavernoso. L'emangioma appare iperecogeno rispetto al parenchima, a margini regolari, e presenta un rinforzo acustico posteriore. L'ecogenicità è variabile in dipendenza della presenza di regioni cistiche o fibrotiche. La valutazione color-Doppler può mettere in evidenza la presenza di vasi afferenti alla periferia della lesione, e l'assenza di segnale vascolare nel contesto della lesione. Talvolta, sporadicamente, si possono riscontrare lesioni capillari, che presentano segni di flusso intralesionale. All'esame ecografico dopo somministrazione di mdc, l'aspetto più frequentemente osservato è il seguente:

- nella fase arteriosa sia l'emangioma capillare, sia il cavernoso, presentano un forte potenziamento periferico, con aspetto di tipo globulare, o segni tipo rim enhancement di vario spessore e uniformità. Eccezioni sono rappresentate dagli emangiomi ad alto flusso, in cui si riscontra più frequentemente un enhancement intenso e generalizzato e dagli emangiomi trombizzati o fibrotici, che al contrario non presentano enhancement.
- nella fase portale, gli emangiomi mostrano la tendenza al riempimento centripeto che può essere completo o incompleto; gli emangiomi ad alto flusso presentano un'ecogenicità aumentata rispetto al circostante parenchima.
- nella fase venosa tardiva, le componenti vascolari sia degli emangiomi capillari, sia dei cavernosi, fanno sì che le lesioni appaiano più iperecogene rispetto al parenchima sano. Sintetizzando, elementi da considerare nella diagnosi di emangioma, dopo somministrazione di mdc ecografico, sono i seguenti:
- potenziamento periferico, con lento e progressivo riempimento centripeto, con mantenimento del contrasto e quindi iperecogenicità nelle fasi tardive.

Nell'esame TC diretto l'emangioma è apprezzabile, usualmente, come un'area rotonda od ovalare, ipodensa ed omogenea, spesso adiacente ad un ramo delle vene sovraepatiche, con coefficiente di attenuazione simile a quello del vaso dei rami portali. Dopo somministrazione endovenosa di mdc, tale lesione presenta un caratteristico comportamento contrastografico caratterizzato da un potenziamento progressivo periferico, di tipo globulare. Gli angiomi epatici, di natura vascolare, presentano un T1 ed un T2 lunghi e pertanto appaiono ipointensi nelle sequenze T1 pesate ed iperintensi in T2; tipicamente mantengono una elevata intensità del segnale con il progressivo aumento della pesatura in T2 delle immagini (aumento del TE a valori > 120 ms). L'utilizzo delle sequenze pesate in T1 ed in T2 è, nella maggior parte dei casi, sufficiente per caratterizzare la lesione in esame; tuttavia, vanno poste in diagnosi differenziale le lesioni ripetitive da tumori primitivi ipervascolari che possono presentare elevata intensità del segnale nelle sequenze pesate in T2. Pertanto, al fine di una corretta caratterizzazione risulta talvolta necessario l'utilizzo del mdc, che offre informazioni sovrapponibili a quelle di uno studio con TC. Infatti, gli angiomi presentano un tipico aspetto di potenziamento contrastografico, caratterizzato da un enhancement nodulare periferico precoce e da un successivo riempimento centripeto; l'iperintensità della lesione si mantiene anche nelle sequenze acquisite tardivamente (a circa 10 minuti). Nella regione centrale, in particolare nei voluminosi angiomi cavernosi, può persistere un'area priva di enhancement riferibile ad una zona di trombosi. Gli emangiomi hanno caratteristiche peculiari dopo somministrazione di ferumoxide, mostrando iperintensità di segnale nelle immagini T1w e una riduzione dell'intensità di segnale nelle immagini T2w.

Un problema diagnostico particolare è rappresentato dalle piccole lesioni angiomatose che dimostrano un enhancement precoce e omogeneo, simile a quello delle lesioni maligne ipervascolari (epatocarcinomi). In tali casi la diagnosi differenziale risulta difficoltosa ed è necessario un follow-up della lesione.

Adenoma

L'adenoma epatico è un tumore benigno non frequente, la cui insorgenza è stata posta in relazione con l'utilizzo dei contraccettivi orali; è pertanto un tumore di riscontro quasi esclusivo nel sesso femminile, con storia di prolungato uso di contraccettivi orali. Generalmente si tratta di una massa solitaria (80%), solida di grandi dimensioni, dotata di una pseudo-capsula; costituita da epatociti, e mancante di dotti biliari, vena porta, e rami terminali delle vene sovraepatiche. Frequentemente si osservano emorragie intralesionali, così come è possibile trovare aree di tessuto adiposo all'interno. L'aspetto ecografico dell'adenoma è variabile e non specifico, più frequentemente tuttavia, si presenta come una lesione nodulare o una massa, a margini ben definiti. La presenza di alto contenuto lipidico contribuisce ad aumentare la sua ecogenicità. Nel caso in cui la lesione stia sanguinando, è possibile apprezzare una ecogenicità eterogenea, dovuta alla presenza di area iperecogene, da riferire al sanguinamento precoce e aree ipo o anecogene, legate al sanguinamento cronico. L'applicazione color-Doppler può essere di ausilio, poiché è in grado di mettere usualmente in evidenza la presenza di vascolarizzazione periferica subcapsulare e di vasi venosi intralesionali. La valutazione della lesione dopo somministrazione di mdc ecografici o eco-amplificatori, ha messo in evidenza il seguente comportamento contrastografico:

- precoce ed omogeneo enhancement, con identificazione dei vasi afferenti subcapsulari;
- precoce e rapido wash-out durante la fase tardiva arteriosa e portale;
- nelle fasi tardive, la lesione ha lo stesso comportamento del parenchima sano, diventando impercettibile.

A causa della presenza di grasso o glicogeno nel contesto della lesione, la TC basale, senza somministrazione di mdc, può mettere in evidenza una lesione leggermente più ipodensa rispetto al parenchima circostante. La presenza di foci intralesionali iperdensi è da mettere in relazione con la presenza di sanguinamenti intralesionali. Piccole lesioni, presentano, dopo somministrazione di mdc, un rapido e intenso potenziamento densitometrico, legato alla natura ipervascolare, con un rapido wash-out, dovuto alla presenza di shunt artero-venosi, nella fase portale. Nel caso di lesioni più grandi, il potenziamento densitometrico può essere disomogeneo. L'aspetto RM è quello di una lesione solida, moderatamente ipointensa in T1 e lievemente iperintensa in T2; il comportamento dopo mdc è quello di una lesione ipervascolare, caratterizzata da rapido ed intenso potenziamento contrastografico, con rapido wash-out e progressiva isointensità della lesione con il parenchima epatico nelle sequenze più tardive. L'aspetto descritto è però alterato dalla non infrequente presenza di aree emorragiche e di tessuto adiposo, correttamente caratterizzate alla RM. Nel caso di aree emorragiche intralesionali, è anche possibile datare l'emorragia, che apparirà iperintensa in T1 ed in T2, per la presenza di metaemoglobina in caso di sanguinamento recente oppure ipointensa in T1 ed in T2, per la presenza di emosiderina in caso di emorragia di vecchia data. Le aree contenenti tessuto adiposo mostrano una iperintensità in T1 e perdita del segnale in caso di utilizzo di impulsi selettivi di saturazione del segnale del grasso.

Iperplasia nodulare focale

L'iperplasia nodulare focale è una lesione benigna congenita, che si riscontra più comunemente in donne giovani, tra il terzo e il quarto decennio di vita, di solito asintomatiche, rappresentando un reperto occasionale in circa l'80% dei casi. Si localizza solitamente in sede sottoglissoniana e può essere pedunculata. Anatomico-patologicamente, la lesione presenta una struttura stellata, con tralci fibrosi che dal centro, ove si riscontra una sorta di cicatrice, si irradiano verso la periferia, con regolare rappresentazione di tutte le componenti del lobulo. Nel contesto della lesione, non si riscontrano generalmente foci di emorragia o di necrosi. Con le modalità di imaging, l'aspetto tipico dell'iperplasia nodulare focale è quello di lesione non capsulata, con aspetto omogeneo, una cicatrice centrale ed elevata vascolarizzazione. Tali caratteristiche, alquanto frequenti nell'iperplasia nodulare focale, possono essere riscontrate anche in altre lesioni epatiche, come l'adenoma, il carcinoma fibrolamellare e l'epatocarcinoma. È fondamentale pertanto differenziarla da tali lesioni, in quanto essendo usualmente priva di complicazioni, non richiede trattamenti eradicativi, a meno che vada incontro alle rare complicazioni.

All'esame ecografico di base, la lesione può apparire iso, ipo od iperecogena; la presenza di una cicatrice centrale, riscontrabile in circa il 18% dei casi è altamente suggestiva per la diagnosi di iperplasia focale nodulare. La cicatrice centrale usualmente si presenta come un'area ipo o anecogena, mentre i setti fibrosi radiali possono essere più esogeni del tessuto parenchimale circostante. Essendo una lesione ipervascolare, l'applicazione del color-Doppler usualmente può mettere in evidenza, la presenza di segnali di alta velocità al Doppler, nei vasi che si dispongono in senso radiato dalla periferia al centro, a formare il suggestivo aspetto della "ruota di carro". La natura ipervascolare della lesione è ancor più accuratamente identificabile mediante la valutazione ecografia a basso indice meccanico dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Durante la fase arteriosa, i vasi intralesionali appaiono nella loro tipica configurazione "stellata" o a "ruota di carro" e la lesione presenta un'aumentata ecogenicità rispetto al restante parenchima epatico, in una fase arteriosa precoce, dopo circa 15-18 secondi dopo somministrazione di mdc. Durante la fase portale, la lesione si mantiene iperecogena rispetto al parenchima circostante e gradualmente diventa isoecogena nella fase tardiva, dimostrando pertanto la presenza di apporto venoso portale, elemento di grande utilità clinica nella differenziazione versus nodulo di HCC. La cicatrice centrale, quando presente appare ipo o anecogena rispetto alla lesione iperecogena. Pertanto la storia clinica della paziente, combinata con il caratteristico aspetto contrastografico consentono una diagnosi con elevata accuratezza diagnostica.

All'esame TC basale la iperplasia focale nodulare (FNH) si presenta classicamente come una lesione solitaria, omogenea, e lievemente ipodensa o isodensa rispetto al parenchima circostante. Poiché la iperplasia focale nodulare riceve l'apporto vascolare soprattutto dall'arteria epatica, presenta un immediato e intenso potenziamento densitometrico, durante la fase arteriosa, con graduale washout durante la fase venosa e tardiva. La lesione appare iperdensa con un'area centrale ipodensa (cicatrice centrale), nella fase arteriosa, isodensa nella fase portale, con progressivo incremento densitometrico della cicatrice centrale, che nella fase tardiva può apparire iperdensa, dovuta al ritardato svuotamento contrastografico della componente tissutale mixomatosa.

Alla RM eseguita senza somministrazione e.v. di gadolinio, gli aspetti tipici dell'iperplasia nodulare focale sono quelli di lesione non capsulata, ad intensità del segnale omogenea e talvolta difficilmente differenziabile dal parenchima epatico, nelle immagini sia T1 pesate che T2 pesate. Con

magneti operanti a 1.5 Tesla, il contrasto tra parenchima epatico e lesione sembra piu' evidente, con lieve ipointensità nelle immagini T1-pesate e lieve iperintensità nelle immagini T2-pesate. La cicatrice, generalmente localizzata in posizione centrale, appare ipointensa rispetto alla lesione nelle immagini T1 pesate ed iperintensa nelle immagini T2 pesate e si differenzia dalla cicatrice che si riscontra nell'epatocarcinoma fibrolamellare, che appare ipointensa nelle immagini T2 pesate.

Dopo somministrazione di gadolinio, nelle immagini ottenute in fase arteriosa, dopo circa 20 secondi dalla iniezione del mezzo di contrasto, si apprezza un omogeneo incremento di intensità della lesione, con successiva isointensità della lesione rispetto al parenchima epatico nelle immagini ottenute in fase portale. La cicatrice presenta un comportamento opposto alla lesione, ed appare ipointensa rispetto alla lesione in fase contrastografica precoce ed iperintensa in fase portale ed in fase tardiva, ad indicare una sorta di drenaggio venoso della lesione.

L'omogeneità del segnale di questo tipo di lesione all'esame RM, sia con che senza somministrazione e.v. del mdc, e' un aspetto essenziale ai fini diagnostici e consente di differenziarla dall'adenoma, che e' caratterizzato da un quadro piu' disomogeneo per la presenza di aree emorragiche o infiltrazione adiposa.

Nelle lesioni di piccole dimensioni (diametro inferiore a 3,5 cm) la presenza di una cicatrice centrale e' più difficilmente dimostrabile alle metodiche di imaging e talvolta non viene rilevata neanche all'esame istologico. Anche in tali lesioni generalmente si osserva un segnale omogeneo nelle immagini T1 e T2 pesate ed un rapido enhancement in fase contrastografica precoce, che a differenza delle lesioni di maggiori dimensioni persiste, diventando disomogeneo nelle immagini ottenute in fase portale. La dimostrazione di tale dinamica di incremento dell'intensità di segnale all'esame RM consente una piu' agevole differenziazione tra iperplasia nodulare focale e lesioni di tipo neoplastico, le quali sono generalmente caratterizzate da un "wash-out" piu' rapido.

Con l'utilizzo dei mdc epato-specifici, la iperplasia nodulare focale presenta caratteristiche di imaging peculiari. Dopo somministrazione ev di mdc superparamagnetico, a base di particelle di ossido di ferro, le particelle sono selettivamente captate dal sistema reticolo endoteliale (cellule di Kupffer), e producono un decremento del segnale nelle immagini T2 pesate, per accorciamento del tempo di rilassamento T2. Si apprezza, pertanto, una riduzione dell'intensità del segnale del parenchima epatico ed un lieve aumento dell'intensità di segnale della lesione nelle immagini T1 e T2 pesate, soprattutto se si utilizzano sequenze GRE, piu' sensibili agli artefatti di suscettibilità magnetica. Questo incremento di intensità di segnale e' tuttavia modesto e non comparabile a quello che si osserva con le lesioni di natura primitiva o secondaria e può essere ricondotto alla situazione che si osserva anche alla scintigrafia epatica dopo somministrazione di radiocolloidi.

L'introduzione in Risonanza Magnetica di mezzi di contrasto secreti attraverso il sistema epato-biliare ha consentito di ottenere analoghi risultati con un aumento dell'intensità di segnale a livello dell'iperplasia nodulare focale nelle immagini T1 pesate dopo iniezione di tali sostanze.

L'utilizzazione dei mdc organo specifici in RM potrà migliorare ulteriormente la specificità della metodica nella diagnosi di iperplasia nodulare focale, consentendo di valutare l'aspetto morfologico, vascolare e funzionale della lesione, tuttavia una reale corrispondenza con gli esami scintigrafici non e' stata attualmente ancora dimostrata.



Bibliografia

- Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, Carcione A, De Maria M, Lagalla R. Benign hepatic tumors: MRI features before and after administration of superparamagnetic contrast media. *Radiol Med (Torino)*. 2001 Apr;101(4):219-29.
- Buetow PC, Pantograg-Brown L, Buck J e Coll.: Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*;16:369-388; 1996
- Chan JH, Tsui EY, Luk SH, Fung AS, Yuen MK, Szeto ML, Cheung YK, Wong KP. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. *Abdom Imaging*. 2001 Mar-Apr;26(2):161-5.
- Chevallier P, Peten EP, Baldini E, Gugenheim J. Pedunculated hepatic adenoma: sonographic and MR imaging features. *AJR* 1999 Apr;172(4):1146-7.
- Grattagliano A, Rapaccini GL, Caturelli E, Vecchio FM, Carughi S, Gomes V, Gasbarrini G. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: ultrasonographic appearance and echo-guided bioptic diagnosis. *Ital J Gastroenterol*. 1994 Sep;26(7):349-53.
- Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalsnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 214 :861-868
- Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000 Nov;8(4):741-56. Review.
- Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M, e Coll.: Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic Gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*;186:133-138; 1993
- Marano I, Iaccarino V, Della Noce M, Sodano A, Belli G, Pastena F, Mennella G. [Magnetic resonance in the pre- and postoperative study of a case of multiple adenomas of the liver. *Radiol Med (Torino)*. 1994 Oct;88(4):497-500.
- Martegani A, Borghi C. Hepatic hemangiomas. In: Contrast enhanced ultrasound in liver diseases. Ed: Solbiati L, Martegani A, Leen E, et al. Springer Verlag, Milan, Italy, 2003
- Mathieu D, Rahmouni A, Anglade MC, e Coll.: Focal Nodular hyperplasia of the liver: assessment with contrast-enhanced Turbo-Flash MR Imaging. *Radiology*;180:25-30; 1991
- Matsui M, Ito K, Nakanishi T. Case report: hepatic adenoma with nodule-in-nodule appearance: CT and MR findings. *Clin Radiol*. 1996 Sep;51(9):662-4.
- Mortelet KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis*. 2002 Feb;6(1):119-45
- Pompili M, Rapaccini GL, Teofili L, De Stefano V, Caputo S, Greco AV, Caturelli E, Gambassi G. Ultrasound-Doppler diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 1990 Oct;12(5):591-4.
- Reimer P, Jahnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknecht N, Saini S. Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology*. 2000 Oct;217(1):152-8.
- Shortell CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet*;173:426-431; 1991.
- Solbiati L, Topolini M, Bellobuono A. Hepatic adenoma. In: Contrast enhanced ultrasound in liver diseases. Ed: Solbiati L, Martegani A, Leen E, et al. Springer Verlag, Milan, Italy, 2003
- Wanless IR. Benign liver tumors. *Clin Liver Dis*. 2002 May;6(2):513-26, ix.

LESIONI FOCALI EPATICHE MALIGNI

ECOGRAFIA

Le lesioni maligne sono rappresentate principalmente dall'epatocarcinoma (HCC) e dalle metastasi, mentre l'epatoblastoma e il colangiocarcinoma sono tumori rari.

Ecografia nella diagnosi e prevenzione del carcinoma epatocellulare

L'ecografia è unanimamente accettata come indagine di 1° livello per la rilevazione di lesioni focali epatiche sia in fegato sano sia in particolare in corso di epatopatia cronica.

Bisogna comunque tenere conto che potere di risoluzione e sensibilità della metodica sono legate all'apparecchiatura, alle caratteristiche fisiche e strutturali della lesione, alla localizzazione anatomica e alle caratteristiche del paziente. Anche l'esperienza dell'operatore condiziona significativamente l'accuratezza della metodica.

In particolare la resa diagnostica dell'ecografia può essere limitata dalle seguenti condizioni: presenza di steatosi, obesità, abbondante ascite, scarsa compliance del paziente, posizione anatomica della lesione (le lesioni dei segmenti posteriori sottodiaframmatici possono essere visualizzate ed esplorate con maggiore difficoltà). In condizioni tecniche ottimali è possibile visualizzare lesioni < 1 cm, ma in serie consecutive di pazienti la sensibilità per lesioni maligne primitive così piccole la sensibilità sembra molto modesta.

Aspetti ecografici e criteri diagnostici dell'HCC

L'aspetto ecografico dell'HCC può essere:

- nodulare, con uno o più noduli di aspetto definito a contorni regolari,
- massivo, di dimensioni superiori a 5 cm e con margini mal definiti,
- diffuso, che appare come una massa a margini mal definiti che interessa estese porzioni del parenchima epatico.

Il primo tipo è oggi quello di più frequente riscontro grazie ai programmi di screening che permettono un molti casi di porre una diagnosi nelle fasi precoci della malattia.

L'ecogenicità può essere ipoecogena rispetto al parenchima circostante, come avviene in circa i 3/4 dei noduli < 3 cm, mentre i noduli di dimensioni maggiori tendono ad assumere un pattern più ecogeno, eventualmente con alone ipoecogeno periferico, e disomogeneo nel caso di lesioni più voluminose. Noduli di piccole dimensioni possono essere talvolta iperecogeni in rapporto a fenomeni di degenerazione grassa. In alcuni casi, un piccolo nodulo ipoecogeno identificabile all'interno di una lesione iperecogena rappresenta la differenziazione di una linea cellulare nell'ambito di un nodulo tumorale preesistente (nodulo in nodulo). Le caratteristiche di crescita dell'HCC sono estremamente variabili. Tuttavia, alcuni aspetti morfologici possono essere in relazione a diverse caratteristiche di crescita del tumore. In particolare, l'alone ipoecogeno si associa solitamente a un pattern di crescita espansivo, mentre fra i piccoli noduli, quelli ipoecogeni tendono a crescere più lentamente rispetto ai noduli ecogeni con alone.

L'HCC ha una elevata tendenza all'invasione vascolare, soprattutto dei rami portalici, che può essere identificata talvolta anche in tumori di piccole dimensioni.

Criteri diagnostici HCC

Nel caso di lesioni focali insorte su epatopatia cronica, se due tecniche di imaging (US, CT spirale, MRI, angiografia) concordano nell'indicare segni di ipervascolarizzazione arteriosa la biopsia non è

necessaria (tenendo conto inoltre che la sensibilità della biopsia in noduli inferiori a 2 cm non può essere molto elevata. La ricerca di segni di ipervascolarizzazione arteriosa di una lesione focale di oltre 2 cm insorta su cirrosi non è necessaria in presenza di valori elevati di AFP < 400 ng/ml, in quanto si può già confermare una natura di epatocarcinoma.

La biopsia diviene invece necessaria ogniqualvolta vi sia una discordanza fra le tecniche di imaging con AFP < 400 ng/ml.

Nel caso di lesioni inferiori a 1 cm, che hanno una probabilità del 50% di non essere HCC, è consigliato un follow-up trimestrale.

La sensibilità dell'ecografia nell'HCC è stimata dell'ordine del 70-90%, con una specificità del 90%.

Staging HCC:

La stadiazione dell'HCC si basa solitamente sull'impiego dell'ecografia e della TC spirale (o della RM), mentre nei casi di malattia avanzata in cui sia preclusa ogni possibilità terapeutica l'ecografia è sufficiente.

Il programma di sorveglianza nei pazienti con cirrosi si basa sull'impiego dell'ecografia e del dosaggio dell'AFP ogni 6 mesi (la scelta dell'intervallo di tempo per evidenziare lesioni < a 3 cm basata su dati di crescita tumorale (4-12 mesi tempo raddoppiamento volume) (Bruix Consensus Conference EASL 2001)

Nodulo displastico (ND): è una lesione da considerarsi precancerosa che rappresenta uno step intermedio nella via della epatocarcinogenesi nel fegato cirrotico.

Ecografia: il ND mostra diversi patterns ultrasonografici: ipo, iso o iperecogeno simili a quelli di noduli rigenerativi e di HCC ben differenziati.

Ai diversi steps di evoluzione del nodulo corrispondono differenti modificazioni emodinamiche con progressiva arterializzazione della vascolarizzazione del nodulo. Il ND ad alto grado, che è considerato precursore di HCC, ha un aumento di capillari ed arteriole rispetto alle altre lesioni non maligne (nodulo rigenerativo e ND a basso grado). Non vi è accordo sulla percentuale di ND che evolvono in tumore. Noduli con foci di HCC ed il 75 % dei ND ad alto grado dimostrano modificazioni nel contenuto e nella distribuzione di grasso; queste modificazioni possono essere valutate in modo indiretto mediante tecniche d'immagine. Spesso il ND è all'US iperecogeno verosimilmente per l'elevato contenuto di grasso.

Non vi è accordo sulla sensibilità dell'ecografia nel riscontro di ND soprattutto in pazienti con cirrosi avanzata

Le modificazioni nella vascolarizzazione possono essere rilevate dalla TC con m.d.c.

ND a basso grado hanno lo stesso numero di arterie del parenchima circostante ed un numero normale o modicamente ridotto di vasi portalici. ND ad alto grado presentano un aumento di arterie anomale ma riduzione di vasi portalici, perciò i ND hanno una uguale o bassa attenuazione nella fase arteriosa, portale e venosa tardiva, alcuni ND ad alto grado hanno un leggero incremento nella fase arteriosa con una riduzione nella fase portale e possono essere visualizzati solo nella fase tardiva. Con TC trifasica la percentuale di identificazione di DN è circa del 40%. Le tecniche d'immagine riescono a porre corretta diagnosi di DN in circa il 50% dei casi.

La recente disponibilità di mezzi di contrasto per US e le nuove tecnologie (tissue harmonic imaging, harmonic power Doppler US, pulse inversion harmonic imaging) sembrano essere in grado di aumentare la sensibilità e la specificità dell'US nell'identificazione e la caratterizzazione delle lesio-

ni focali epatiche (ND e HCC precoci) grazie allo studio dell'emodinamica intranodulare, ma non sono disponibili dati sufficienti.

Studio della vascolarizzazione

La lesione viene evidenziata in B-mode, successivamente va studiata la vascolarizzazione con metodica Color-Power Doppler e se disponibile con contrasto. E' necessario valutare la vascolarizzazione perinodulare ed intra nodulare della lesione e definire il tipo di flusso (arterioso, venoso) e lo spettro del segnale (frequenza picco sistolico, indici impedenza)

Non esistono attualmente dati riguardo gli standard consigliati per l'esecuzione dell'ecografia con imaging armonico e mdc. Sono tuttavia necessarie apparecchiature ecografiche dedicate provviste di una tecnologia hardware e software particolare, in grado di analizzare il segnale US in armonica con modalità diverse che enfatizzano i segnali provenienti dalle microbolle di mdc rispetto ai segnali provenienti dal tessuto (pulse inversion, C-cube, etc).

Dati molto recenti sembrano indicare un vantaggio sostanziale nell'uso dei mdc di 2a generazione. Questi, abbinati a software dedicati, consentono una visualizzazione dinamica in tempo reale delle fasi perfusionali della distribuzione del mdc nel tessuto epatico (e nei noduli). Questo ha permesso di effettuare esami ecografici che forniscono informazioni diagnostiche in parte sovrapponibili a quanto ottenuto da TC spirale. In particolare l'epatocarcinoma ha generalmente un comportamento tipico che permette di discriminarlo dalle lesioni non neoplastiche o dalle metastasi. Durante la fase arteriosa vi è un enhancement generalmente omogeneo, il nodulo di epatocarcinoma diventa debolmente ipoecogeno in fase portale e modicamente ipoecogeno (non sempre) in fase parenchimale. Le metastasi invece hanno un enhancement assente in fase arteriosa con rim periferico, sono debolmente ipoecogene in fase portale e divengono nettamente ipoecogene in fase parenchimale. Per quanto riguarda le lesioni non neoplastiche in fegato cirrotico (noduli macrorigenerativi e noduli displastici), queste generalmente non presentano vascolarizzazione in fase arteriosa mentre è ancora oggetto di studio il loro comportamento ecocontrastografico nelle fasi successive.

L'HCC fibrolamellare rappresenta il 35% degli HCC in soggetti di età < 50 senza cirrosi e non ha predilezione di sesso. La diagnosi è spesso tardiva, con presentazione clinica caratterizzata da dolore, epatomegalia o massa addominale al quadrante superiore destro, cachessia per la presenza di tumori grandi dimensioni (5-20 cm). Istologicamente la massa è non-capsulata, con tessuto fibrotico e scar centrale nel 20-60% dei casi. Sono presenti calcificazioni nel 35-55% dei casi. Le cellule neoplastiche sono ben differenziate, grandi, poligonali, eosinofile distribuite in cordoni o fogli o trabecole separate lamelle di tessuto fibroso. Ecograficamente la lesione presenta ecogenicità mista, con scar centrale iperecogena. Non vi sono dati relativamente all'utilità diagnostica del mezzo di contrasto ecografico e nonostante il quadro CT e MRI sia spesso caratteristico, nel 20-30% dei casi la diagnosi necessita del prelievo biotico. Nel fegato non cirrotico la differenziazione tra HCC fibrolamellare o a basso grado di malignità e l'adenoma può essere difficile anche con la biopsia.

L'Epatoblastoma è il più comune tumore epatico dell'infanzia, anche se viene in realtà considerato un tumore abbastanza raro, rappresentando lo 0.5-2% di tutti i tumori pediatrici. Colpisce più frequentemente durante i primi due anni di vita e si presenta di solito come una voluminosa massa occupante prevalentemente il lobo destro del fegato normale, provocando sintomi legati alla distensione addominale. E' un tumore di derivazione embrionale che presenta elevati livelli di alfafetoproteina in oltre il 60% dei casi.



Il **colangiocarcinoma** è un tumore maligno che deriva dall'epitelio dei dotti biliari. Presenta una frequenza variabile dal 2 al 35% rispetto all'HCC e colpisce preferibilmente soggetti tra i 50 e i 70 anni con fegato sano. A seconda della sede di insorgenza si distinguono tre tipi: a) ilare (o tumore di Klatskin), b) dei dotti biliari maggiori e c) periferico. E' costituito da una massa unica, di consistenza dura, di dimensioni comprese tra i 2 e i 15 cm; può infiltrare il parenchima o aggettare nel lume di un dotto biliare principale. La prognosi di questa forma è quasi sempre infausta, soprattutto a causa della difficoltà di attuare una diagnosi precoce. Il colangiocarcinoma intraepatico non è ben valutabile ecograficamente per cui è necessario ricorrere a CT e MRI che peraltro spesso non sono in grado di riconoscere tumori di piccole dimensioni che risultano isodensi. Alla CT la diagnosi differenziale è spesso con l'angioma, per il ritardo di ritenzione del mezzo di contrasto. La diagnosi ovviamente diviene più facile quando si è in presenza di dilatazione delle vie biliari.

Le **metastasi** appaiono tipicamente come lesioni multiple, ecograficamente non caratteristiche, iper-ecogene o miste, o con aspetto cistico. La sensibilità dell'ecografia nella diagnosi di metastasi epatiche di dimensioni >1 cm è di circa il 57-92%, e la specificità diagnostica è del 76-96%. L'uso del mezzo di contrasto migliora la sensibilità, come pure la CT spirale con mezzo di contrasto, in particolare consentono di visualizzare la presenza di altre lesioni non visualizzate ecograficamente. Come prima accennato, l'uso del color- e del power-Doppler può essere di aiuto nella caratterizzazione della lesione, in associazione con la valutazione del Doppler shift e del tempo di accelerazione che è caratteristicamente aumentato. Una miglior caratterizzazione può essere ottenuta con il mezzo di contrasto ecografico. In fase precoce è possibile mostrare la perfusione arteriosa, tenue e diffusa nelle lesioni piccole <2 cm, principalmente periferica nelle lesioni più grandi. In fase tardiva il quadro è ancor più evidente per l'assenza di mezzo di contrasto nelle metastasi che quindi appare come un'immagine nettamente ipoecogena. Dati preliminari di alcuni gruppi dimostrerebbero un netto miglioramento della sensibilità diagnostica del mezzo di contrasto ecografico, ma sono ancora necessari studi controllati. La distribuzione della vascolarizzazione presenta la più ampia variabilità di aspetti per cui non è possibile definire uno o più quadri caratteristici. Vi sono forme con scarsa o assente vascolarizzazione (da colon e polmone), altre riccamente vascolarizzate (da carcinoma, melanoma, mammella, rene, tiroide), altre con vascolarizzazione regolare. Spesso la vascolarizzazione è più evidente in sede periferica, in rapporto alla possibile presenza di necrosi centrale. Le velocità e gli IP sono in genere elevati, ma nessun tracciato Doppler è dirimente. Nel fegato sano il quadro è ben definito dalla TC con mezzo di contrasto. Nel fegato cirrotico la diagnosi differenziale con l'HCC è difficile e nel sospetto clinico è a tutt'oggi indispensabile la biopsia.

Bibliografia

- Befeler A, Di Biscedlie AM. Gastroenterology 2002;122:1609-1619.
- Bennett GL Krinsky GA, Abitboln RJ et al. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis. AJR 2002;179:75-80
- Brambati M, Solmi L, Zoli M et al. Duplex-Doppler and colour-Doppler investigation of focal liver lesions with particular reference to hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol & Hepatol 1991; 3: 381-386.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;35:421-30
- Caturell E, Bartolucci F, Biasini E et al, Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2002;97:397-405
- Chen RC, Wang CK, Wang CS et al. Depiction of vasculature in small hepatocellular carcinoma, and dysplastic nodules evaluated with carbon dioxide ultrasonography and angiography. Acta Radiologica 2002;43:66-70
- Choi BI, Kim TK, Han JK, Chung JW, Park JH, Han MC. Power versus conventional color sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors. Radiology 1996;200:55-58.

- Choi BI. Hepatocellular carcinoma and precancerous lesions: advanced imaging. *Abdom Imaging* 2002;27:115-116.
- DeLedinghen V, Laharie D, Lecesne R, Le Bail B et al. Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *European J Gastroenterol Hepato* 2002;14:159-165.
- Ernst H, Hahn EG, Balzer T et al. Color Doppler ultrasound of liver lesions: signal enhancement after intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 31-35.
- Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli M. et al. Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34:1109-1112.
- Gaiani S, Casali A, Serra C, Piscaglia F, Gramantieri L, et al. Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitations of the different Doppler ultrasound modalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3537-3546.
- Gaiani S, Volpe L, Piscaglia F, Bolondi L. Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound. *J Hepatol.* 2001 Mar;34(3):474-82.
- Golli M, Mathieu D, Anglade MC, Cherqui D, Vasile N, Rahmouni A. Focal nodular Hyperplasia of the liver : value of Color Doppler US in association with MR imaging. *Radiology* 193;187 : 113-117.
- Kawata S, Murakami T, Kim T et al. Multidetector CT: diagnostic impact of slice thickness on detection of hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR* 2002; 179:61-66
- Kudo M. Imaging blood flow characteristics of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:48-56
- Leen E. The role of contrast-enhanced ultrasound in the characterization of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001;11(Suppl. 3):E27-E34.
- Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back gray scale in ultrasound. *Eur Radiol* 2002;12:151-65.
- Lencioni R, Mascacchi M, Caramella D, Bartolozzi C. Small Hepatocellular carcinoma : differentiation from adenomatous hyperplasia with color Doppler US and dynamic Gd-DTPA enhanced MR imaging . *Abdom Imaging* 1996;21:41-48.
- Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bartolozzi C. Assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: comparison of Power Doppler US and Color Doppler US. *Radiology* 1996;201:353-358.
- Lim HL, Han KJ. Hepatocellular carcinoma : evaluation of therapeutic response to intervention procedures. *Abdom Imaging* 2002;27:168-179.
- Lim JH, Choi BI. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. *Abdom Imaging* 2002;27:117-128.
- Mattison GR, Glazer GM, Quint LE, Francis IR, Bree RL, Ensminger WD. MR imaging of hepatic Nodular Hyperplasia: Characterization and distinction from primary malignant hepatic tumors. *AJR* 1987;148:711-715.
- Nino-Murcia M, Ralls PW, Jeffrey RB, Johnson M. Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions . *AJR* 1992; 159:1195-1197.
- Numata K, Tanaka K, Mitsui K et al. Flow characteristics of hepatic tumors at color Doppler sonography: correlation with arteriographic findings. *AJR* 1993; 160: 515-521.
- Ohnishi K, Nomura F. Ultrasonic Doppler studies of hepatocellular carcinoma and comparison with other hepatic focal lesions. *Gastroenterology* 1989; 1: 1489-1497.
- Shimamoto K, Sakuma S, Ishigaki T, Ishiguchi T, Itoh S, Fukatsu H. Hepatocellular carcinoma evaluation with color Doppler US and MR imaging. *Radiology* 1992;182:149-153.
- Solbiati L, Tonolini M, Cova L, Goldberg SH. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001;11(Suppl. 3):E15-E26.
- Stoker J, Romijn MG, de Man RA et al. Prospective comparative study of spiral computer tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2002;51:105-107
- Tanaka S, Kitamura T, Fujita M et al. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color Doppler flow imaging. *Radiology* 1992; 182: 161-165.
- Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Nakanishi K, Okuda S . Color Doppler flow imaging of liver tumors . *AJR* 1990 154:509-514.
- Taylor KJW, Ramos I, Morse SS, Fortune KL, Hammers L, Taylor CR. Focal liver masses : differential diagnosis with pulsed doppler US . *Radiology* 1987;164:643-647.



TC E RM

Epatocarcinoma

La elevata risoluzione temporale delle apparecchiature TC attualmente disponibili consente una valutazione accurata della vascolarizzazione delle lesioni focali che insorgono su fegato cirrotico, elemento fondamentale per differenziare il nodulo di epatocarcinoma (hepatocellular carcinoma, HCC) da lesioni non maligne. I noduli di HCC infatti mostrano un pattern TC francamente ipervascolare, con impregnazione di mezzo di contrasto durante la fase arteriosa e rapida dismissione durante la fase porto-venosa. Al contrario noduli rigenerativi e noduli displasici a basso grado non mostrano tali caratteristiche e risultano isodensi rispetto al parenchima circostante. I noduli displasici ad alto grado, considerati come lesioni precancerose, possono talora mostrare un incremento nella vascolarizzazione arteriosa.

La capsula tumorale è documentata dalla TC come un “rim” periferico ipodenso in condizioni basali e in fase arteriosa, che diviene iperdenso in fase tardiva.

La sensibilità della TC nel rilevare la presenza della capsula è strettamente dipendente dalle dimensioni della lesione, risultando piuttosto bassa nei piccoli tumori, che possiedono una limitante capsulare molto sottile.

Il nodulo di HCC può mostrare una architettura interna “a mosaico”, determinata dalla presenza di differenti componenti separate da sottili setti fibrosi. Le differenti componenti possono mostrare valori di attenuazione diversi all’indagine TC, particolarmente se sono presenti aree di degenerazione grassa. I setti interni mostrano enhancement tardivo, simile a quello della capsula fibrosa.

L’epatocarcinoma di tipo infiltrativo si presenta come una area ipodensa a margini mal definiti, talvolta senza evidente aspetto massa. L’invasione dei rami portali, con trombosi neoplastica parziale o completa, è abbastanza frequente nelle neoplasie avanzate ed è più evidente nelle immagini acquisite in fase portovenosa. Il trombo neoplastico, peraltro, può mostrare enhancement contrastografico in fase arteriosa, riflettendo l’ipervascolarizzazione della neoplasia.

L’epatocarcinoma di tipo diffuso è caratterizzato da minute nodularità generalmente visualizzate come lesioni ipodense distribuite in tutto il parenchima epatico.

Alcune infrequenti caratteristiche anatomico-patologiche dell’HCC ne possono modificare l’aspetto TC tipico. Possono infatti essere presenti aree di degenerazione grassa, di necrosi massiva, abbondante stroma fibroso (HCC di tipo sclerosante), modificazioni in senso sarcomatoso, accumulo di rame e calcificazioni. Quando la degenerazione grassa è imponente, la TC mostra aree con valori di attenuazione negativi all’interno del tumore. La necrosi massiva spontanea appare come una area centrale ipodensa, di forma irregolare, priva di enhancement contrastografico. La variante di HCC sclerosante risulta tipicamente ipovascolare in fase arteriosa e mostra enhancement in fase tardiva. Un pattern molto simile è apprezzabile in presenza di HCC con degenerazione sarcomatosa. L’accumulo di rame e di proteine leganti il rame dà luogo ad aumentata attenuazione nelle immagini TC acquisite in condizioni basali. La presenza di calcificazioni non è comune nell’HCC, ma non è rara nel carcinoma fibrolamellare e nelle forme miste di carcinoma epato-colangiocellulare.

La caratteristica vascolarizzazione del nodulo di HCC può essere dimostrata con un esame di risonanza magnetica (RM) effettuando uno studio dinamico con sequenze veloci e ultraveloci T1-dipendenti nelle fasi arteriosa, portovenosa e di equilibrio dopo la somministrazione di mezzo di contrasto extracellulare, ovvero di un chelato convenzionale del gadolinio. Il nodulo di HCC mostrerà quindi, analogamente a quanto avviene dopo somministrazione di mezzi di contrasto iodati all’indagine TC, enhancement contrastografico in fase arteriosa e wash-out in fase portovenosa. Queste

caratteristiche consentono di distinguere noduli di HCC da noduli displasici e rigenerativi.

I mezzi di contrasto extracellulari non sono però gli unici disponibili per lo studio delle lesioni focali epatiche. Esistono infatti altre due categorie di mezzi di contrasto, gli agenti epatobiliari e quelli reticolo-endoteliali.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto epatobiliare i noduli di HCC appaiono generalmente ipointensi rispetto al parenchima epatico nelle immagini T1 dipendenti. I noduli di HCC ben differenziati, tuttavia, possono captare mezzo di contrasto epatobiliare a causa della loro affinità con gli epatociti normali, divenendo iperintensi rispetto al parenchima epatico circostante. Per questa particolarità, gli HCC ben differenziati, con neovascolarizzazione immatura, possono non essere rilevati dalla TC spirale o allo RM dinamica, ma rilevati grazie all'utilizzo dei mezzi di contrasto epatobiliari. Poiché questi mezzi di contrasto sono captati anche dai noduli displasici e rigenerativi, non è però possibile effettuare una diagnosi differenziale tra queste entità.

Dopo somministrazione di mezzi di contrasto reticolo-endoteliali, captati dalle cellule di Kupffer, le lesioni maligne mantengono lo stesso segnale rispetto alle condizioni basali, poiché non contengono cellule reticolo-endoteliali. La cospicuità dei noduli di HCC dipende peraltro dal differente numero di cellule di Kupffer contenute nel nodulo rispetto al circostante parenchima. Mentre gli HCC moderatamente o scarsamente differenziati contengono poche o nessuna cellula di Kupffer e risultano quindi ben visibili nelle acquisizioni T2 dipendenti, i noduli ben differenziati e i noduli displasici possiedono una popolazione di cellule di Kupffer che non differisce in modo significativo da quella del parenchima circostante, con una scarsa rilevabilità nel contesto del parenchima epatico.

Se lo studio RM dopo somministrazione di mezzo di contrasto deve essere considerato parte integrante ed imprescindibile dell'indagine RM, molte informazioni possono essere tratte anche dallo studio in condizioni basali. L'HCC mostra infatti numerosi pattern di intensità di segnale sulle immagini T1- e T2-dipendenti. L'architettura tumorale, il grado di differenziazione, la fibrosi, la necrosi e il contenuto intracellulare di particolari sostanze (grasso, glicogeno, metalli) influenzano in modo consistente l'aspetto RM delle lesioni. L'intensità di segnale può variare dall'ipointensità all'iperintensità nelle immagini T1-dipendenti, e dall'isointensità all'iperintensità nelle T2 dipendenti. L'iperintensità nelle immagini T1-dipendenti e l'isointensità nelle T2-dipendenti sono caratteristiche tipiche dei tumori ben differenziati, mentre l'ipointensità nelle immagini T1 dipendenti e l'iperintensità nelle T2-dipendenti sono generalmente associate con tumori moderatamente o poco differenziati. L'intensità di segnale del nodulo di HCC può risultare non raramente disomogenea, per la presenza di aree a diverso grado di differenziazione.

L'intensità di segnale nelle immagini T2-dipendenti può essere d'aiuto nel differenziare HCC da noduli rigenerativi o displasici. Le lesioni epatocellulari benigne, infatti, non risultano mai iperintense nelle acquisizioni T2-dipendenti, mentre i noduli maligni non sono mai ipointensi nelle immagini T2-dipendenti. Esiste comunque una sovrapposizione di caratteristiche, dal momento che la isointensità nelle immagini T2-dipendenti è una caratteristica comune sia ai noduli displasici che agli HCC ben differenziati.

Metastasi

Il fegato è l'organo più frequentemente interessato da localizzazioni metastatiche a partenza da tumori maligni in altra sede. L'aspetto delle metastasi epatiche all'indagine TC è polimorfo ma si caratterizza, rispetto al nodulo di epatocarcinoma, per una minore vascolarizzazione.

All'esame TC in condizioni basali le lesioni metastatiche risultano ipodense rispetto al parenchima epatico e talora possono mostrare calcificazioni intralesionali. Le calcificazioni possono essere



nodulari o puntiformi e sono particolarmente frequenti nelle metastasi da adenocarcinomi mucinosi dell'apparato digerente e in particolare del colon. Calcificazioni possono comunque essere presenti anche nel contesto di lesioni metastatiche da altri tumori primitivi, quali tiroide, mammella, ovaio. Talora le metastasi epatiche possono assumere aspetto similcistico, in conseguenza di fenomeni necrotico-emorragici; in questi casi l'ispessimento localizzato della parete della formazione cistica o la presenza di un gettone solido interno possono correttamente indirizzare verso la diagnosi di lesioni ripetitive.

Nelle fasi avanzate di malattia le metastasi possono perdere l'aspetto francamente nodulare e dare luogo ad aspetti di confluenza con completo sovvertimento strutturale del parenchima epatico.

La fase portovenosa dopo iniezione di mezzo di contrasto iodato è la fase dello studio in cui l'esame TC mostra la migliore sensibilità per il rilevamento delle lesioni ripetitive epatiche, che appaiono come lesioni prevalentemente ipodense rispetto al circostante parenchima epatico, il cui enhancement è massimo in questa fase. Possono comunque essere osservati, nelle varie fasi dello studio contrastografico, diversi pattern di impregnazione. Si osservano quindi metastasi ipodense in tutte le fasi dello studio, perché francamente ipovascolari (metastasi epatiche da carcinoma broncogeno, mammario o prostatico); metastasi con enhancement periferico in fase arteriosa, senza enhancement intraliesionale (metastasi da tumori dell'apparato digerente); metastasi ipodense in condizioni basali che mostrano enhancement contrastografico in fase arteriosa e rapido wash-out in fase portovenosa (metastasi da rene, mammella, tiroide, tumori endocrini del pancreas, melanomi e sarcomi).

Le caratteristiche anatomopatologiche delle lesioni metastatiche rendono ragione del loro aspetto ipointenso nelle sequenze T1-dipendenti ed iperintenso nelle T2-dipendenti all'indagine RM in condizioni basali: le dimensioni cellulari medie sono ridotte, le cellule fittamente stipate, l'interstizio scarso e ricco di acqua con scarsa vascolarizzazione. Alcune condizioni peculiari possono modificare le caratteristiche di segnale delle metastasi. La presenza di necrosi colliquativa o edema ingente determina infatti un ulteriore incremento del segnale nelle sequenze T2-dipendenti. D'altra parte la presenza di necrosi coagulativa, matrice fibrosa o calcificazioni, determina riduzione dell'intensità di segnale nelle sequenze T2-dipendenti. Infine, qualora siano presenti particolari sostanze prodotte dal tessuto metastatico (melanina, mucina, serotonina) o emorragia subacuta intraliesionale è apprezzabile un incremento dell'intensità di segnale nelle sequenze T1-dipendenti.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto extracellulare si assiste ad un comportamento simile a quello descritto per l'indagine TC. Nella maggior parte dei casi è apprezzabile una mancata impregnazione durante la maggior parte dello studio dinamico, con maggiore cospicuità delle lesioni nella fase portovenosa, per enhancement del parenchima circostante.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto epatobiliare, l'incremento di enhancement del parenchima epatico normale nelle sequenze T1 dipendenti determina un aumento del rapporto segnale/rumore migliorando la capacità di rilevamento di lesioni metastatiche, che risultano ipointense poiché non contengono epatociti.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto reticoloendoteliale l'abbassamento di segnale del parenchima epatico normale nelle sequenze T2-dipendenti determina, in modo analogo a quanto visto per i mezzi di contrasto epatobiliari, un aumento del rapporto contrasto/rumore e quindi una migliore capacità di rilevamento delle lesioni metastatiche, iperintense poiché prive di cellule di Kupffer.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AI TRATTAMENTI RADIOLOGICI INTERVENTISTICI DELLE LESIONI FOCALI EPATICHE MALIGNNE

Terapie ablative imaging-guidate (alcolizzazione e termoablazione)

I trattamenti ablativi imaging-guidati sono rappresentati dall'alcolizzazione percutanea (percutaneous ethanol injection, PEI), e dalla varie tecniche di termoablazione (radiofrequenza (RF), laser, microonde).

La valutazione della risposta a questo tipo di trattamenti è basata principalmente sui reperti alle indagini di imaging, che dovrebbero rappresentare accuratamente l'entità della necrosi conseguente al trattamento e dimostrare la eventuale presenza di tessuto neoplastico residuo. Sulla base di questo secondo reperto, infatti, un nuovo trattamento ablativo percutaneo può essere programmato al fine di ottenere la risposta completa.

L'esame ecografico dimostra la presenza, al termine dei trattamenti ablativi percutanei, di una area iperecogena dovuta rispettivamente all'alcool iniettato e all'effetto del calore nella sede della lesione trattata. Questa caratteristica non è comunque affidabile per stabilire l'esito della terapia, dal momento che non è possibile dimostrare adeguatamente l'area di necrosi coagulativa e il tessuto neoplastico vitale residuo.

Nel caso dell'HCC, data la sua caratteristica ricca vascolarizzazione, le indagini color e power Doppler possono essere utile per valutare la risposta al trattamento. Il tessuto neoplastico ancora vitale dopo il trattamento, infatti, può essere identificato sulla base della persistenza di segnali di flusso intratumorali all'esame power o color Doppler e della presenza di aree con enhancement contrastografico alle indagini Doppler eseguite dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico. Recenti miglioramenti nella tecnologia, ed in particolare la possibilità di eseguire gli esami contrastografici in tempo reale e in scala dei grigi, hanno ulteriormente aumentato l'accuratezza dell'esame ecocontrastografico nella valutazione della risposta ai trattamenti ablativi. L'esame ecocontrastografico in scala dei grigi risulta più sensibile di color e power Doppler e non risente degli artefatti delle tecniche Doppler. Esso consente una individuazione più precisa dell'area di tessuto neoplastico vitale, informazione questa particolarmente utile ai fini della programmazione ed esecuzione del completamento del trattamento.

L'utilizzo dell'esame ecocontrastografico color e power Doppler presenta comunque alcune limitazioni. Alcune neoplasie infatti, possono non mostrare un enhancement intratumorale prima del trattamento (HCC ben differenziati e metastasi). Lesioni localizzate in aree del fegato difficilmente esplorabili possono causare falsi negativi, con mancato rilevamento di piccole zone di tessuto neoplastico vitale. D'altra parte le tecniche ecocontrastografiche in scala dei grigi necessitano di essere applicate in serie più ampie per determinarne la loro riproducibilità ed accuratezza.

Le tecniche Doppler e gli esami ecocontrastografici non possono quindi essere considerati come le indagini definitive per stabilire l'efficacia del trattamento. Tali tecniche possono però essere utili per una rapida valutazione post-procedura e come guida per il trattamento delle aree di persistenza di malattia. Qualora venga rilevata la presenza di segnali di flusso intratumorali o di enhancement contrastografico, la persistenza di tessuto neoplastico vitale può essere considerata sicura. Al contrario quando non siano rilevate aree con enhancement contrastografico all'esame ecocontrastografico, è indicata una successiva valutazione con TC spirale o RM dinamica per confermare la risposta completa ed escludere i falsi negativi.

La TC spirale e la RM dinamica dopo somministrazione di mezzo di contrasto rappresentano le indagini di riferimento per la valutazione della risposta dopo trattamenti ablativi percutanei. Le lesioni

trattate con successo appaiono alla TC come aree di ipoattenuazione, che non mostrano enhancement contrastografico né in fase arteriosa né in fase portovenosa. All'indagine RM, la necrosi coagulativa indotta dai trattamenti di termoablazione e alcolizzazione appare come una area di ipointensità nelle sequenze T2-dipendenti. La RM eseguita in condizioni basali presenta però una percentuale non trascurabile di risultati falsi positivi e falsi negativi. I falsi negativi sono dovuti alla difficoltà di identificare piccole aree di tessuto neoplastico vitale residuo, specialmente alla periferia della lesione trattata. D'altra parte la presenza di aree iperintense ed ipointense nelle indagini RM eseguite a breve distanza dalla procedura, le rende non facilmente interpretabili. L'esecuzione dello studio dinamico dopo somministrazione di mezzo di contrasto deve quindi essere considerata di fondamentale importanza nella valutazione dopo trattamento percutaneo. Il tessuto necrotico non presenterà alcun enhancement durante tutto lo studio dinamico.

Nel caso dell'HCC, le aree di tessuto neoplastico vitale residuo potranno essere facilmente riconosciute sia alla TC spirale che alla RM dinamica durante la fase arteriosa, come aree che presentano enhancement contrastografico spiccato rispetto alle aree di necrosi e al parenchima circostante.

Questo criterio non può essere applicato alla valutazione della risposta dopo trattamento percutaneo delle metastasi epatiche. Esistono infatti importanti differenze tra HCC e metastasi, che devono essere considerate quando si valuti la risposta al trattamento. Le metastasi sono lesioni ipovascolari (con poche eccezioni); il tessuto neoplastico vitale residuo non sarà quindi chiaramente visibile come area di enhancement in fase arteriosa alla TC spirale o alla RM dinamica. Inoltre le metastasi non sono capsulate come l'HCC nodulare, ma tendono ad infiltrare il parenchima epatico circostante: così se l'area di necrosi dopo il trattamento coincide in modo molto preciso con la lesione nativa, è molto probabile che vi siano foci microscopici di malattia ai margini dell'area trattata.

Per fare diagnosi di risposta completa dopo trattamento di metastasi epatiche è necessario dimostrare la presenza di una area di necrosi con volume che eccede quello della lesione nativa, con un margine di sicurezza di almeno 0,5-0,7 cm tutto attorno alla lesione.

Se la valutazione dopo terapia è effettuata a breve distanza dopo il trattamento di termoablazione (in minor misura anche dopo alcolizzazione), la TC spirale e la RM dinamica possono mostrare la presenza di un alone periferico con enhancement che circonda la lesione trattata. Questo alone, che può presentare forma e spessore irregolari, mostra enhancement contrastografico soprattutto in fase arteriosa ed è dovuto ad iperemia e reazione infiammatoria alla periferia dell'area di necrosi. Tale alone periferico è generalmente più pronunciato nelle metastasi che nell'HCC, dal momento che il danno indotto sul parenchima sano circostante è in questo caso maggiore.

Per una corretta interpretazione di questo reperto è della massima importanza il confronto delle indagini eseguite prima e dopo il trattamento, preferibilmente con il medesimo protocollo di studio; in caso di reperti dubbi è necessario programmare uno stretto follow-up del paziente.

Talora può essere dimostrata la presenza una area periferica alla lesione trattata, a morfologia triangolare, che mostra enhancement contrastografico in fase arteriosa, che impone la diagnosi differenziale tra HCC residuo o recidivo a carattere infiltrativo e area di iperperfusione. L'area di iperperfusione può essere causata da piccoli shunt artero-venosi prodotti dal danno indotto dal passaggio dell'ago. Anche in questo caso l'accurato confronto delle indagini eseguite prima e dopo il trattamento può fornire importanti informazioni per la diagnosi.

La RM presenta risulta comunque preferibile alla TC in questi casi, grazie alla possibilità di utilizzare mezzi di contrasto tessuto-specifici, quali quelli epatobiliari e quelli reticoloendoteliali. Il tessuto neoplastico residuo, infatti, non mostra captazione di questi mezzi di contrasto e può quindi essere distinto da anomalie di perfusione, nelle quali la captazione degli agenti di contrasto è generalmente normale.

Il protocollo standard di follow-up dopo terapie ablative percutanee prevede l'esecuzione di una indagine TC spirale o RM dinamica ogni 3-4-mesi, associate al dosaggio dell'AFP. In pazienti con metastasi il protocollo dovrebbe includere, ovviamente, anche la sorveglianza di altre possibili sedi di malattia in relazione alla neoplasia primitiva.

Chemoembolizzazione arteriosa transcatetere

Il trattamento di chemoembolizzazione arteriosa transcatetere (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) viene eseguito iniettando una mistura di olio iodato e farmaco chemioterapico seguita dall'iniezione di particelle di gelatina. Poiché l'iniezione dell'olio iodato (Lipiodol) è seguita dalla sua selettiva e prolungata ritenzione nel tessuto tumorale, allo studio TC spirale senza mezzo di contrasto eseguito 3-4 settimane dopo il trattamento, le lesioni trattate appaiono come aree intensamente iperdense rispetto al parenchima sano circostante, dal quale l'olio iodato è rapidamente eliminato. L'entità della ritenzione di Lipiodol all'interno della lesione è predittiva dell'efficacia della terapia: una completa ed omogenea ritenzione di Lipiodol è generalmente associata al buon esito della terapia, mentre una parziale e disomogenea ritenzione di olio iodato depone per una risposta incompleta. Una limitata area di persistenza di malattia può talora essere di difficile individuazione all'esame TC, poiché l'elevata attenuazione dell'olio iodato all'interno del nodulo tumorale non consente una attendibile interpretazione dello studio TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

Lo studio RM presenta un vantaggio specifico rispetto allo studio TC nella valutazione della risposta al trattamento di TACE: infatti l'influenza dell'olio iodato presente all'interno del nodulo tumorale sull'intensità di segnale RM è minima. L'identificazione del tessuto tumorale residuo può così essere più agevole sulle immagini RM acquisite dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Il vantaggio della RM è ancora più evidente nella valutazione della risposta al trattamento combinato di TACE e alcolizzazione. In questo caso la coesistenza di aree di iperattenuazione (dovute alla ritenzione di Lipiodol) e di ipoattenuazione (causate dalla necrosi alcol-indotta) rende molto difficile l'interpretazione dell'esame TC con mezzo di contrasto, mentre la necrosi indotta da TACE o da alcolizzazione si presenta con le stesse caratteristiche allo studio RM dinamico. Anche lo studio ecografico con mezzo di contrasto può peraltro essere strumento efficace nel valutare la vitalità di lesioni sottoposte a trattamento.

Il protocollo di follow up per i pazienti portatori di HCC sottoposti al trattamento di TACE o di TACE e PEI, prevede il dosaggio dell'AFP e l'esecuzione di un esame TC o RM ad intervalli di 3-4 mesi.

Bibliografia

- Bartolozzi C, Cioni D, Donati F, Lencioni R. Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2001;11:1374-1388
- Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Crocetti L, Lencioni R. MnDPDP-enhanced MRI vs dual-phase spiral CT in the detection of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur Radiol* 2000;10:1697-1702
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Hepatocellular carcinoma: CT and MR features after transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1994;191:123-128
- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 1994;162:827-831
- Bartolozzi C, Lencioni R, Ricci P, Paolicchi A, Rossi P, Passariello R. Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection: evaluation with contrast-enhanced color Doppler US. *Radiology* 1998;209:387-393
- Bartolozzi C, Lencioni R. *Liver malignancies*. Berlin Heidelberg: Springer, 1999
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524



- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430
- Choi D, Kim SH, Lim JH, Cho JM, Lee WJ, Lee SJ, Lim HK. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:777-785
- Cioni D, Lencioni R, Bartolozzi C. Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: evaluation with contrast-enhanced harmonic power Doppler ultrasound. *Eur Radiol* 2000;10:1570-1575
- Colombo M, Sangiovanni A. The European approach to hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:12-16
- Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88:2452-2463
- Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thin collimation better? *Radiology* 2002; 225:137-142
- Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8:741-756
- Kim T, Murakami T, Hori M, Takamura M, Takahashi S, Okada A, Kawata S, et al. Small hypervascular hepatocellular carcinoma revealed by double arterial phase CT performed with single breath-hold scanning and automatic bolus tracking. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:899-904
- Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Hepatocellular carcinoma: use of color Doppler US to evaluate response to treatment with percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;194:113-118
- Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C. Response of hepatocellular carcinoma to percutaneous ethanol injection: CT and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1993;7:723-729
- Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging*. 2001 26:345-60.
- Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol* 2002;12:151-165
- Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-hase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA* 1998; 7:76-87
- Lencioni R, Mascalchi M, Paolicchi A, Zampa V. Breath-hold spin-echo MR imaging for evaluation of dynamic enhancement of native and treated hepatocellular carcinoma after intravenous Gd-DTPA administration. *MAGMA* 1995;3:151-156
- Lim JH, Choi D, Cho SK, Kim SH, Lee WJ, Lim HK, Park CK, et al. Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number. *Radiology* 2001;220:669-676
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338
- Martin DR, Semelka RC, Chung JJ, Balci NC, Wilber K. Sequential use of galolinium chelate and mangafodipir trisodium for the assessment of focal liver lesions: initial observations. *Magn Reson Imaging* 2000;18:966-963
- Muller RD, Vogel K, Neumann K, et al. SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver. *Acta Radiol* 1999; 40:628-635
- Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, Tsuda K, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2001;218:763-767
- Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, Kreft B, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology* 2002;222:73-80
- Pedro MS, Semelka MC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10:15-29
- Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, Soyer P, Terrier F, Lencioni R, Bartolozzi C, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging - a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000;215:727-736



- Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P, et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intra-operative ultrasonography, surgical and pathologica findings. *Clin Radiol* 2001; 56:235-242
- Sica GT, Ji H, Ros PR. Computed tomography and magnetic resonance of hepatic metastases. *Clin Liver Dis* 2002; 165-179
- Sironi S, Livraghi T, Meloni F, et al. Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation: MR imaging follow-up. *AJR* 1999;173:1225-1229
- Tajima T, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR* 2002;178:885-897
- Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, et al. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999;9:675-684
- Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR* 1999;173:597-604

TRAPIANTO DI FEGATO

Il trapianto ortotopico di fegato, da procedura sperimentale, è divenuto negli ultimi due decenni una realtà ben codificata sul piano delle indicazioni e delle procedure, costituendo oggi la terapia d'elezione nell'insufficienza epatica terminale da malattie epatiche croniche ed acute sia degli adulti sia dei bambini.

Le tecniche di imaging hanno fundamentalmente lo scopo di rilevare eventuali complicanze, che possono presentarsi sia con manifestazioni cliniche d'esordio che guidano in modo mirato le successive tecniche di imaging, sia in modo del tutto asintomatico con riscontro casuale ad un esame di routine. Alla luce della seconda possibilità i pazienti trapiantati vengono sottoposti a studio periodico anche in stato di completo benessere.

Nell'ambito delle tecniche di imaging gli ultrasuoni hanno un ruolo fondamentale in ogni fase del trapianto: dalla selezione dei candidati e dei donatori all'intervento, alla fase intraoperatoria ed al monitoraggio post chirurgico. In particolare, nella fase post trapianto è indispensabile possedere una metodica non invasiva e ripetibile in modo sistematico, applicabile a tutti i pazienti fin dalle prime ore post operatorie, che permetta un accurato studio delle anastomosi vascolari e biliari, che rappresentano le sedi a maggior rischio di sviluppare complicanze (vedi tab). La precisa conoscenza della situazione anatomica e della tecnica chirurgica adottata è di fondamentale importanza per una corretta interpretazione dei dati ecografici.

Come per altri studi addominali il trasduttore indicato è quello convex con frequenza di emissione da 3.5 MHz (o in alternativa da 5 MHz) con apparecchiature di almeno secondo livello. In fase pre-trapianto si segue l'approccio standard. Nel paziente operato di recente è di difficile utilizzo l'approccio sottocostale destro per la presenza di cicatrice chirurgica. Viene pertanto utilizzato l'approccio intercostale destro, da cui ricercare l'arteria epatica destra, il ramo portale destro e parte del tronco portale ed il sistema sovraepatico-cavale. Talora è possibile studiare anche i vasi del lobo di sinistra con tale approccio, per i quali in alternativa si deve usare un approccio epigastrico molto alto. Da tale ultima sede si può cercare di studiare anche l'arteria epatica extraparenchimale. Dopo la formazione completa della cicatrice cutanea l'approccio torna ad essere quello standard.

I tempi e la frequenza con cui viene condotto il monitoraggio eco Doppler nel post trapianto variano da centro a centro. Numerosi centri effettuano l'indagine solo quando il quadro clinico o gli esami biochimici pongono il sospetto di complicanze vascolari (scarsa produzione di bile, elevazione degli indici di citolisi e di colestasi), altri effettuano l'esame Doppler nel 1° giorno post operatorio e successivamente qualora si sospettino delle complicanze, altri ancora effettuano lo studio sistematico quotidiano dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato dal primo giorno post operatorio fino alla quarta-quinta giornata ed in seguito viene ripetuto ove i dati clinici e di laboratorio lo rendano indicato, comunque ogni mese nei primi tre e poi ogni sei mesi almeno per vari anni.

L'eco Doppler nei reparti di rianimazione e terapia intensiva viene eseguito al letto del paziente. In relazione alla presenza dei drenaggi e delle medicazioni, vengono eseguite soprattutto scansioni intercostali; nella necessità di approcciarsi anche tramite cicatrice chirurgica aperta, l'esame andrà eseguito nel rispetto delle norme di sterilità ricoprendo adeguatamente la sonda.

ECOGRAFIA MORFOLOGICA

Consiste nella valutazione per via intercostale dell'integrità del graft: definizione del volume, dell'ecostruttura, ecogenicità epatica, delle vie biliari intra ed extra epatiche, presenza di raccolte fluide periepatiche (per lo più ematomi esito dell'intervento), versamento ascitico libero e versamento

pleurico destro. Le raccolte fluide vengono solitamente monitorate in modo seriato fino alla risoluzione spontanea. In genere si trovano perlopiù all'ilo epatico, contigue alle strutture vascolo-biliari ed hanno dimensioni relativamente piccole (2-6 cm). Con queste caratteristiche sono relativamente frequenti e non comportano alcun significato clinico tendendo a regredire spontaneamente.

Le alterazioni di tipo diffuso del parenchima epatico non sono specifiche in relazione alla causa di malfunzionamento dell'organo trapiantato; la disomogeneità, l'aumento di ecogenicità sono espressione di compromissione parenchimale riscontrabili in condizioni clinicamente diverse quali il rigetto acuto e cronico, l'ischemia, le epatiti, la tossicità da farmaci. Molte alterazioni parenchimali non comportano comunque un'alterazioni dell'ecostruttura sia nei primi giorni e settimane sia anche in periodi più prolungati. Il prelievo biotipico rimane pertanto irrinunciabile ai fini di un corretto orientamento diagnostico. Più significativo è invece il riscontro di lesioni focali epatiche, solitamente rappresentate da aree di ridotta ecogenicità, espressione di infarti o ascessi secondari ad ipoperfusione. In presenza di una lesione parenchimale focale viene riferita una incidenza dell'85% di trombosi dell'arteria epatica. Il riscontro di un'area focale sospetta per lesione ischemica o infettiva o neoplastica deve condurre ad una seconda tecnica di conferma con mezzo di contrasto (in prima istanza TC spirale, i cui aspetti diagnostici sono quelli standard di tali lesioni).

Le complicanze biliari (incidenza del 16%) sono spesso rappresentate da stenosi dell'anastomosi chirurgica con secondaria dilatazione dell'albero biliare (vedi avanti).

Lo studio del fegato trapiantato non differisce fundamentalmente da quello del fegato nativo. Si devono però tenere presenti alcuni presupposti fisiopatologici.

MODIFICAZIONI DELL'EMODINAMICA DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

In corso di cirrosi, lo stato di ipertensione portale e l'insufficienza epatica causano profonde modificazioni dell'emodinamica splancnica, renale e sistemica, che prendono il nome di "sindrome da circolazione iperdinamica".

In seguito a trapianto di fegato, si osserva inizialmente uno stato di circolazione iperdinamica, che va incontro a progressiva regressione.

Emodinamica sistemica

Nei primi mesi dopo il trapianto, la portata cardiaca si mantiene elevata; in seguito, si osserva una lenta normalizzazione, anche se alcuni Autori hanno descritto la persistenza di alta portata cardiaca a 24 mesi dal trapianto. Analogamente, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa tendono alla normalizzazione in tempi variabili a seconda delle casistiche esaminate. Tali discrepanze possono essere spiegate da diversi fattori, come diversi schemi immunosoppressivi, eventuali terapie antipertensive, episodi di rigetto acuto.

Emodinamica splancnica e renale nel post-trapianto

Prima del trapianto per cirrosi scompensata, si osserva una condizione di ipertensione portale con forte incremento delle resistenze epatiche ed iperafflusso splancnico.

Nelle prime fasi post-operatorie, si mantiene una condizione di iperafflusso splancnico analoga al pre-trapianto, ma essendosi marcatamente ridotte le resistenze sinusoidali epatiche ciò si traduce in una rapida normalizzazione della pressione portale e in un flusso portale marcatamente aumentato di velocità e di volume rispetto sia al pre-trapianto, che alla norma.

Successivamente, la velocità del flusso portale si riduce fino a valori normali nel primo mese post-trapianto ed, in mancanza di complicanze vascolari, si mantiene tale nel tempo. Nonostante la normalizzazione della velocità, a due anni dal trapianto è stata osservata la persistenza di un flusso por-



tale di volume superiore alla norma, spiegabile con la persistenza della splenomegalia, che si riduce progressivamente, ma che spesso non regredisce del tutto anche dopo molti anni dall'intervento. È stato infatti osservato che una milza di dimensioni aumentate si associa ad iperafflusso splenico. Alla persistenza di un elevato flusso portale potrebbe contribuire anche l'iperafflusso mesenterico, come suggerito dal riscontro di bassi indici di impedenza dell'arteria mesenterica superiore. Tuttavia, altri studi non hanno confermato tale riscontro.

Sul versante arterioso va segnalata la netta e rapida riduzione dell'indice di resistenza dell'arteria splenica fin da quasi subito dopo il trapianto, mentre più lenta appare la normalizzazione dell'indice di resistenza dell'arteria epatica. Eventuali rialzi dell'indice di resistenza splenico dopo una regolare riduzione oppure addirittura la mancanza della riduzione attesa (calo dell'RI di almeno il 20% rispetto al pre-trapianto) debbono essere considerati sospetti per complicazioni a livello epatico con interessamento parenchimale (rigetto, recidiva epatica, ecc.).

La presenza di vasocostrizione renale nella fase pre-trapianto è valutata con la misurazione Doppler degli indici di impedenza delle arterie renali interlobari. Dopo il trapianto di fegato, diversi studi hanno documentato la completa normalizzazione di tali indici, in tempi estremamente variabili tra diverse casistiche (una settimana secondo Pompili et coll, una anno secondo Piscaglia e coll.). Altri Autori hanno osservato soltanto un miglioramento degli indici di resistenza. La lenta regressione delle alterazioni dell'emodinamica renale può essere condizionata dall'effetto vasocostrittivo della ciclosporina e di altri farmaci immunosoppressori sulla circolazione renale, particolarmente evidenti nell'immediato post-trapianto, oltre che dalla severità delle casistiche studiate.

COMPLICANZE VASCOLARI DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

Arteria epatica

Lo spettro Doppler normale dell'arteria epatica è caratterizzato da un rapido incremento sistolico e da un lento decremento diastolico con flusso ben rappresentato e anterogrado continuo per tutta la diastole. Il segnale arterioso va ricercato a livello dei rami intraepatici lobari sia di destra che di sinistra, in particolare quando le anastomosi arteriose siano plurime. Il Color Doppler può talora essere utile nella identificazione iniziale dei vasi arteriosi intraepatici. Bisogna inoltre cercare di visualizzare l'arteria epatica anche lungo tutto il suo decorso ed in particolare a livello dell'anastomosi, se rilevabile, alla ricerca di stenosi. L'esplorazione è resa più rapida con l'uso del Color Doppler, che identifica le stenosi in genere per la presenza focale di aliasing (artefatto Doppler costituito da una miscela caotica di colori rossi e blu) da confermare comunque sempre con la flussimetria.

Per ogni sede sono esaminati i seguenti parametri:

presenza e caratteristiche del flusso arterioso (direzione, velocità, turbolenze, misurazione della velocità di picco sistolico e telediastolica, presenza, assenza od inversione del flusso diastolico)
calcolo dell'RI ($V_{\text{sistolica}} - V_{\text{telediastolica}} / V_{\text{sistolica}}$) a livello dei rami intraepatici
calcolo del Tempo di accelerazione sistolica) a livello dei trami intraepatici.

Trombosi

La trombosi dell'arteria epatica è la più comune e grave complicanza vascolare; la sua incidenza è pari al 3-12% negli adulti (5.6% nella serie di Langnas, comprendente 430 OLT) e si manifesta preferenzialmente nell'immediato post-operatorio. In età pediatrica l'occlusione arteriosa è più frequente (8-42% dei casi) ma meglio tollerata, probabilmente per la rapida instaurazione di circoli collaterali.

Per la diagnosi precoce di questa grave complicanza è quindi fondamentale un attento monitoraggio

ecografico, con particolare attenzione alle prime due settimane post trapianto, momento in cui l'incidenza di tale complicazione è massima.

L'ecografia real-time permette di identificare conseguenze dell'ischemia come infarti ed ascessi del parenchima epatico, che appaiono come lesioni focali ipoecogene: in presenza di tali alterazioni, la trombosi arteriosa va ricercata con particolare attenzione oppure, se l'ischemia è di più lunga durata, una stenosi delle vie biliari con possibile dilatazione a monte.

L'esame ecoDoppler nella diagnosi delle complicanze arteriose ha una sensibilità del 97-100% (i falsi negativi si osservano in particolare nei bambini) ed una specificità del 64-81%. Sono possibili falsi positivi in caso di spasmo dell'arteria epatica, severo edema intraparenchimale o di difficoltà nel reperire il segnale arterioso in caso di anastomosi confezionata in modo non convenzionale. Si ricorda quindi l'importanza di avere chiare informazioni sulla tecnica chirurgica utilizzata nei singoli casi.

In presenza di trombosi completa dell'arteria epatica non è possibile evidenziare il tipico segnale Doppler in nessuna delle sedi presunte dell'arteria. Tuttavia, la semplice assenza di flusso ha una bassa sensibilità (34%). Nei trapianti pediatrici e nelle trombosi tardive si possono sviluppare circoli collaterali con riscontro di un debole segnale arterioso intraparenchimale con morfologia "tardus-parvus", caratterizzato da una ridotta pulsatilità con diminuzione della differenza tra velocità sistolica e diastolica (parvus) ed un lento incremento della velocità di flusso durante la sistole (tardus). In tal caso l'indice di resistenza risulta inferiore a 0.50 ed il tempo di accelerazione sistolico superiore a 0.10 secondi (Dodd, 1994). L'uso combinato di questi parametri permette di raggiungere un'ottima accuratezza diagnostica, con valore predittivo positivo prossimo al 100%. L'utilizzo di ecoamplificatori sembra migliorare ulteriormente la visualizzazione dei flussi arteriosi all'esame ecoDoppler, facilitando la diagnosi di trombosi, stenosi e pseudoaneurismi. E' possibile che lo studio con angioecografia perfusionale possa dare ulteriori contributi, ma non vi sono dimostrazioni in letteratura se non qualche report sporadico.

È stata inoltre descritta la cosiddetta "syndrome of impending thrombosis", caratterizzata da un iniziale scomparsa del flusso diastolico, seguita dall'appiattimento del picco sistolico ed infine dalla scomparsa del segnale arterioso. Tuttavia, altri studi non hanno riscontrato una correlazione tra perdita o inversione del flusso diastolico nell'immediato post-operatorio e successivo sviluppo di trombosi.

L'assenza, l'inversione o lo scarso flusso diastolico arterioso nelle prime fasi dopo trapianto non hanno alcun significato predittivo di sviluppo di trombosi e sono in genere il correlato parafisiologico dell'abbondante flusso portale (che per effetto tampone determina una vasocostrizione arteriosa). Se però tale aspetto (in particolare l'assenza e l'inversione del flusso diastolico) viene visualizzato anche a distanza di tempo dal trapianto, quando il flusso portale si sia già normalizzato, va ricercata una possibile complicazione parenchimale mediante biopsia o vascolare arteriosa mediante angiografia.

Stenosi

La stenosi dell'arteria epatica ha un'incidenza dell'11% e si sviluppa soprattutto a livello dell'anastomosi chirurgica od in sua prossimità provocando graft dysfunction o stenosi dell'albero biliare secondarie ad ischemia. La manifestazione clinica delle conseguenze della stenosi è discretamente tardiva e quindi essa va sempre ricercate agli esami di routine. Tale complicazione si verifica tardivamente (oltre 3-6 mesi) se la stenosi è organica, mentre può essere precoce se la stenosi è funzionale, da kinking arterioso, in genere nei pressi dell'anastomosi.



All'esame Doppler, si rileva un'accelerazione focale della velocità, maggiore di 2-3 m/sec, con riscontro di flusso turbolento all'interno della stenosi (in genere anastomotica), se questa è esplorabile. Un criterio aggiuntivo importante è un raddoppiamento o più della velocità di flusso all'interno della stenosi rispetto al tratto subito a monte. In ogni caso, ma soprattutto se vi è limite tecnico nella visualizzazione del tratto extraepatico dell'arteria, la stenosi può essere sospettata in presenza di un segnale parvus-tardus a livello intraepatico, con indice di resistenza inferiore a 0.50 e tempo di accelerazione sistolica superiore a 0.08 secondi. Nel riscontro di tali alterazioni bisogna ricorrere ad arteriografia.

I criteri del polso tardo-parvo ed in particolare il basso RI per la diagnosi di steno-ostruzione arteriosa, assumono valore dopo 24-48 ore dall'intervento in quanto nelle fasi precoci la rivascolarizzazione dopo prolungata ischemia fredda può determinare basse resistenze arteriose che appaiono come segnali arteriosi intraepatici a bassa impedenza. Conseguentemente si avrebbe un elevato rischio di risultato falso positivo. L'assenza completa di segnale arterioso depone invece sempre per patologia ischemica, anche nelle primissime fasi.

In presenza di aspetti ecoDoppler suggestivi di complicanze arteriose, è necessario confermare il sospetto diagnostico con un'angiografia, da eseguirsi in tempi rapidi (indicativamente entro 24 ore).

Aneurismi

Gli aneurismi e pseudoaneurismi dell'arteria epatica sono di non raro riscontro, ma non hanno comunque un significato clinico salvo che tendano progressivamente a crescere o siano di dimensioni importanti (sopra 2-3 cm) e che quindi tendano a fistolizzarsi nel sistema portale o biliare.

Vanno invece sempre ricercati con attenzione gli aneurismi dell'arteria splenica, che non sono propriamente delle complicazioni del trapianto, poichè in genere sono pre-esistenti all'intervento, ma misconosciuti nella valutazione prechirurgica. E' però peculiare del trapianto la loro elevata frequenza di rottura e pertanto un loro riscontro deve condurre al più presto ad una loro correzione (angiografica o chirurgica).

Altre complicanze arteriose

Lo pseudoaneurisma dell'arteria epatica è una rara complicanza che interessa generalmente l'anastomosi; all'esame ecoDoppler, esso appare come una struttura cistica, anecogena, a livello dell'ilo o più raramente intraepatica, con al suo interno flusso disorganizzato o bidirezionale da vortici che si creino al suo interno, con oscillazione sisto-diastolica. Può complicarsi con la formazione di fistole arteroportali ed arterobiliari, talora visualizzabili all'esame Doppler. Tra i possibili trattamenti, ricordiamo la revisione chirurgica dell'anastomosi, l'embolizzazione transcaterere o il posizionamento di stent. Altre possibili complicanze arteriose sono gli aneurismi veri dell'arteria epatica, caratterizzati da flusso pluridirezionale a bassa velocità. L'eco Doppler può non essere in grado di differenziare gli aneurismi veri dagli pseudoaneurismi.

Vena porta

Il tronco portale viene esaminato in scansione sottocostale obliqua destra lungo il suo asse longitudinale all'ilo epatico con volume campione grande almeno la metà del diametro portale, valutando: il diametro del vaso

la presenza e direzione del flusso (epatopeto in condizioni normali)

le caratteristiche del flusso stesso (velocità turbolenza)

la morfologia del decorso del vaso e le caratteristiche dell'anastomosi se identificabile

Successivamente si eseguono scansioni intercostali per esaminare i rami portalici intraepatici di destra e di sinistra (che divengono particolarmente importanti nelle fasi immediate post-trapianto quando la ferita chirurgica può ostacolare la visualizzazione del tronco portale per via sottocostale).

Normalmente la vena porta mostra un flusso continuo con aspetti di turbolenza più o meno evidenti e valori di velocità più elevati che di norma nell'immediato post operatorio, gradualmente e progressivamente decrescenti entro le prime settimane dall'intervento. Tale iniziale stato iperdinamico è di riscontro pressochè costante e verosimilmente secondario alla brusca caduta delle resistenze portaliche in pazienti con una condizione pre trapianto di ipertensione portale e splenomegalia.

Turbolenza e bidirezionalità con parziale inversione del flusso si possono osservare in casi in cui vi sia discrepanza con brusca variazione di calibro tra la vena porta del donatore e quella del ricevente.

Trombosi

La trombosi della vena porta presenta un'incidenza dell'1-2% dei trapianti (1.4% nella serie di Langnas). Dal punto di vista clinico-laboratoristico si rilevano segni di ipertensione portale (in particolare versamento ascitico) e possibile peggioramento degli indici di funzionalità epatica.

L'indagine ecografica real-time può fornire la visualizzazione diretta del trombo sotto forma di ecogenicità del lume del vaso; possono riscontrarsi inoltre un aumento del diametro della vena porta e la presenza di circoli collaterali. All'esame Doppler, il flusso può essere totalmente assente o soltanto relegato ad una porzione del vaso in caso di trombosi parziale. È necessaria la conferma angiografica, che serve anche a dare una visione più panoramica.

Stenosi

La stenosi della vena porta spesso è già sospettabile all'esame real-time, come introflessione iperecogena della parete vasale a livello dell'anastomosi chirurgica. All'esame Doppler i segnali vascolari all'interno e subito a valle della stenosi sono turbolenti, con velocità tre-quattro volte maggiore di quella a monte. Un reperto simile si apprezza in caso di notevole discrepanza nel calibro della porta tra donatore e ricevente ed in tale caso non ha significato patologico. Una stenosi portale di significato emodinamico non necessariamente ha significato clinico se non comporta una riduzione del flusso ematico al fegato od ipertensione portale e quindi un giudizio sulla sua necessità di trattamento è di pertinenza strettamente clinica e non solo ecografica.

Anastomosi cavali e vene sovraepatiche

Viene eseguita per lo più una scansione longitudinale in sede sottocostale destra, ma un accesso intercostale è comunque sempre raccomandato. Tale scansione può divenire l'unica eseguibile nei casi conformazione somatica tale per cui il fegato sia totalmente intratoracico non debordante. Con l'indagine morfologica si può facilmente stabilire il tipo di anastomosi effettuata: in presenza di tecnica chirurgica convenzionale (termino terminale) è possibile apprezzare ecograficamente lo sperone iperecogeno endoluminale espressione dell'anastomosi cavale inferiore, mentre in caso di confezionamento dell'anastomosi secondo la tecnica del Piggy Back, si rileva una immagine "a doppio binario". Più difficoltosa la valutazione della anastomosi cavale superiore in rapporto alla situazione profonda del vaso. Inoltre viene misurato il diametro del vaso e la elasticità della parete con gli atti del respiro.

Infine si completa lo studio con il Doppler per valutare le caratteristiche del flusso (velocità, fascietà, turbolenza).



Le vene sovraepatiche sono sondate a 4-6 cm dal loro sbocco nella vena cava inferiore con un angolo di incidenza della sonda inferiore a 50° utilizzando un volume campione di dimensioni maggiori (10 mm) per assicurare che i vasi rimangono sempre all'interno del campione durante le escursioni respiratorie.

Il principale parametro esaminato è la morfologia del flusso venoso che comprende tre quadri flussimetrici fondamentali: monofasico, bifasico e trifasico. Nel fegato nativo normale il flusso è trifasico in relazione alle variazioni pressorie atriali e agli eventi cardiaci che si riflettono a monte.

Dopo trapianto le complicanze a carico delle vene epatiche sono infrequenti e la valutazione del flusso è di scarso valore nella gestione del paziente post intervento poiché un numero significativo di trapiantati ha un flusso anomalo nelle vene epatiche fin dall'inizio, quindi questo dato non è utile al fine di predire lo sviluppo di eventuali complicanze non vascolari (es. rigetto acuto). In tal senso sono stati condotti diversi studi per correlare l'assenza della fascicità nelle vene sovraepatiche con la diagnosi di rigetto acuto (confermata all'esame istologico), ma è stato dimostrato che questo parametro non è specifico per diagnosi di rigetto. Una qualche utilità può avere la valutazione delle vene epatiche con flussimetria nel sospetto di stenosi del piggy back dove comunque l'attenzione deve porsi a livello dell'anastomosi.

Trapianto eseguito con tecnica convenzionale

Nel complesso, le complicanze a carico della vena cava sono rare (1.8% nella serie di Settmacher et al). Altre possibili complicanze a carico della vena cava inferiore sono rappresentate da kinking, compressione in caso di aumento di volume del fegato, raramente trombosi (0.6%). In genere all'esame real-time è possibile individuare l'anastomosi cavale sottoepatica e valutare direttamente la presenza di stenosi nel trapianto eseguito con tecnica convenzionale, mentre la visualizzazione dell'anastomosi sovraepatica è più difficoltosa. La stenosi anastomotica ha un'incidenza dell'1.1% ed è caratterizzata dalla perdita del normale flusso fasico cavale prossimalmente ad essa e da accelerazione del flusso in corrispondenza del restringimento (almeno 2-3 volte la velocità a monte). In caso di stenosi a livello dell'anastomosi sovraepatica è frequente la scomparsa del normale flusso trifasico a livello delle vene sovraepatiche (Rossi, 1993). Tali aspetti possono essere presenti anche in caso di forte discrepanza nel calibro della vena cava tra donatore e ricevente, pur in assenza di stenosi significativa.

Altre possibili complicanze a carico della vena cava inferiore con effetto stenosante, che può simulare una stenosi intrinseca, sono rappresentate dal kinking e da compressione in caso di aumento di volume del fegato ed in particolare del lobo caudato.

Il rilievo di un'anomalia all'ecoDoppler va confermato con cavografia, che in genere permette anche un tentativo di trattamento dilatativo dell'eventuale stenosi. Nei casi più dubbi può essere utile la misurazione delle pressioni a monte e a valle del tratto in questione, dove una significativa differenza di pressione depone per stenosi di significato emodinamico. I dati di imaging vanno comunque sempre integrati con i dati clinici in quanto alcune stenosi minori sono ben tollerate e non richiedono quindi un trattamento.

Raramente si verifica trombosi cavale (<0.5%), che deve far sospettare una tendenza trombofilica misconosciuta. Anche tale dato va confermato con cavografia, con eventuale tentativo terapeutico con trombolisi o chirurgico per giungere al ritrapianto in caso di insuccesso.

Trapianto eseguito con tecnica piggy back

L'anastomosi cavale secondo la tecnica del piggy back va incontro a complicanze con una frequenza pari a circa l'1-1,5%; tuttavia, il confezionamento dell'anastomosi con le sole vene sovraepatiche centrale e sinistra presenta un tasso di complicanze maggiore rispetto alla tecnica che prevede l'utilizzo delle tre sovraepatiche.

Le complicanze precoci sono le più frequenti e sono costituite principalmente da trombosi delle vene sovraepatiche: essa si manifesta preferenzialmente nelle prime 48 ore post-trapianto con una clinica da sindrome di Budd Chiari acuta. È spesso necessario il ritrapianto d'urgenza. Una sindrome di Budd-Chiari in assenza di trombosi si può manifestare in caso di torsione del piggy back, frequente in caso di graft di piccole dimensioni in rapporto al soma del ricevente.

Più raramente si osserva l'insorgenza tardiva di versamento ascitico dovuto ad un difficoltoso deflusso ematico a livello delle vene sovraepatiche. Qualora il trattamento diuretico fosse insufficiente a far regredire l'ascite, è indicata la dilatazione del piggy back per via angiografica. Le stenosi vengono evidenziate come restringimento morfologico in corrispondenza del quale si osserva aliasing al color Doppler con studio flussimetrico che conferma marcata turbolenza ed accelerazione del flusso (oltre 1.2-1.5 m/sec che corrisponde a 7-10 volte i valori nelle sovraepatiche a monte, dove invece è rallentato). In genere la stenosi si verifica in prossimità dello sbocco della sovraepatica destra. Una sospetta stenosi va confermata con cavografia durante la quale si possono misurare le pressioni transstenotiche per determinare anche il significato emodinamico.

COMPLICANZE NON VASCOLARI DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

Vie biliari

L'incidenza delle complicanze biliari in toto è pari al 16%. Sono frequentemente secondarie ad ischemia per stenosi o trombosi dell'arteria epatica. Altre possibili cause sono danni ischemici durante la conservazione in ischemia fredda o danni infettivi o da tubo di Kehr.

Le stenosi secondarie ad ischemia possono verificarsi lungo tutto il decorso delle vie biliari, ma più frequentemente si verificano a livello dell'ilo epatico in relazione alla distribuzione anatomica della perfusione arteriosa e si rendono manifeste nei primi tre mesi dopo il trapianto.

La necrosi ischemica delle vie biliari può inoltre causare raccolte di bile (bilomi) in sede intraepatica o ilare.

Non di rado la persistenza di un piccolo tratto di dotto cistico, legato un po' distante dallo sbocco in coledoco al momento dell'espianto, può dar luogo ad una raccolta saccata all'ilo epatico riferibile a mucocele, senza particolare significato clinico a differenza del biloma.

L'aspetto è quello classico di doppio binario (cioè di strutture tubuliformi anecogene parallele, le une di natura vascolare venosa portale, con flusso al loro interno, le altre di natura biliare, senza flusso). In caso di dubbio, l'esame Doppler permette di distinguere i dotti biliari dalle strutture vascolari. La dilatazione può rilevarsi all'ilo (di pertinenza del coledoco) e/o in sede intraepatica. L'assenza di dilatazione non esclude però una patologia biliare, in quanto se concomita un'alterazione parenchimale (recidiva epatitica, rigetto, flogosi, edema, ecc, tutte condizioni frequenti) che irrigidisca il tessuto oppure se è vi è flogosi dei dotti biliari con fibrosi parietale, si perde la compliance necessaria al manifestarsi della dilatazione.

L'iter diagnostico in presenza di un quadro clinico-laboratoristico di colestasi prevede in prima istanza l'ecografia con Doppler. Se questo non rileva complicazioni vascolari né biliari è opportuno procedere a biopsia per ricercare un rigetto. Bisogna comunque pensare anche ad uno studio colangiografico successivo, da eseguirsi se non vi sono segni di rigetto alla biopsia o se il quadro clinico-

laboratoristico non è convincente o se il rigetto non risponde adeguatamente al trattamento immunosoppressivo. Se invece si riscontra ectasia biliare all'ecografia iniziale in assenza di complicanze vascolari si procede direttamente a colangiografia. Lo studio colangiografico si rivolge alla ricerca di stenosi delle vie biliari. E' bene non iniettare sotto pressione mezzo di contrasto in tratti biliari che poi non possano essere in qualche modo prontamente evacuati (per esempio risolvendo una stenosi se presente o ponendo un drenaggio). Lo studio colangiografico può avvenire attraverso il tubo di Kehr se questo non è ancora stato rimosso, oppure se il tubo è già stato rimosso per via transepatica in presenza di ectasia dell'albero biliare prossimale o per via perendoscopica se non vi era dilatazione del sistema biliare. In caso di riscontro di stenosi si può procedere a trattamento radiologico di dilatazione e drenaggio oppure, ove necessario, a trattamento chirurgico.

Un'ischemia arteriosa può essere complicata dalla formazione di bilomi, che si presentano come raccolte ecoprive con assenza di segnale Doppler, secondari a necrosi della via biliare principale. Essi sono in connessione con le vie biliari e quindi sono raggiunti dal mezzo di contrasto durante colangiografia. Tale aspetto li differenzia da piccole raccolte anecogene, riferibili invece a mucocele, corrispondenti al residuo del dotto cistico ed isolati dal sistema biliare, senza significato clinico.

Più difficile e scarsamente specifico alle varie tecniche di imaging il rilievo di segni di colangite, frequente complicanza di una ischemia protratta.

Rigetto acuto

Il rigetto acuto di fegato si manifesta a partite dalla quarta-quinta giornata post-operatoria con una frequenza di circa il 50% ed è assai più frequente nelle prime otto settimane.

Pur essendo possibile rilevare alterazioni alle tecniche di imaging in corso di rigetto, nessuna di esse è diagnostica, così che l'esame istologico rimane fondamentale. L'esame Doppler può evidenziare una significativa riduzione della velocità di flusso portale o un aumento degli indici di resistenza arteriosa splenica, ma su queste alterazioni non vi sono ancora dati clinici sufficienti.

Rigetto cronico

Il rigetto cronico è un evento relativamente raro (incidenza attorno al 10%) e tardivo. Quasi mai si verifica prima del primo anno. Il rigetto cronico si manifesta principalmente con un danno arterio-lare e con una perdita delle piccole vie biliari, cosicché il quadro clinico è caratterizzato da una sindrome colestatica.

Pertanto, pur permanendo la diagnosi istologica vanno escluse, con l'ausilio delle tecniche di imaging, altre complicanze correlabili a tale quadro clinico. In particolare vanno escluse complicanze vascolari mediante ecoDoppler e, qualora necessario, angiografia e complicanze biliari con colangiografia. La diagnosi può permanere difficile anche dopo esame bioptico per l'eseguità del frustolo (sarebbero indicati aghi almeno 17G) e soprattutto per la frequenza concomitanza di ulteriori patologie confondenti (recidive epatitiche, recenti episodi di rigetto acuto, infezioni biliari, ecc.)

Masse epatiche ed addominali

Le tecniche di imaging sono indispensabili anche per la ricerca e la caratterizzazione di masse epatiche ed addominali. In tali casi non vi sono caratteristiche di imaging peculiari di tali formazioni nei trapiantati rispetto alle analoghe presenti al di fuori del trapianto. Va solo ricordato che le complicanze infettive sono di riscontro più frequente a causa della immunosoppressione di questi pazienti.

LIVING RELATED LIVER TRASPLANTATION

Il trapianto di fegato da donatore vivente (LRLT) è una procedura chirurgica inizialmente applicata presso alcuni centri per compensare la scarsità dei donatori pediatrici in rapporto al numero dei candidati. Attualmente è applicata anche ai pazienti adulti sempre allo scopo di ampliare il pool dei donatori riducendo il tempo medio di attesa e la mortalità in lista di attesa per trapianto.

Dal punto di vista chirurgico, il problema principale è rappresentato dalla quantità di fegato funzionante disponibile per il trapianto; è infatti indispensabile eseguire l'intervento con la certezza che il nuovo fegato sia di dimensione tali da risultare adeguato a sostenere la vita del paziente dopo l'intervento. Con l'ampliarsi del numero dei pazienti sottoposti a LRLT si è evidenziato l'impatto del graft size mismatching sulla prognosi del trapianto. Sia in caso di small for size che di large for size è stato stimato un aumento dell'incidenza di complicanze ed una riduzione della sopravvivenza del graft.

L'esperienza mondiale in questo campo ha portato a definire un rapporto fra nuovo fegato e peso corporeo del ricevente superiore all'1% (GBWR: graft/body weight ratio) come il margine di sicurezza da perseguire.

L'intervento sul donatore consiste in una resezione epatica la cui ampiezza viene definita in rapporto al peso del ricevente ed alle dimensioni del fegato del donatore, e può essere: lobectomia sinistra (segmenti II - III, circa il 15-20% della massa epatica) epatectomia sinistra (segmenti II - III - IV, circa il 30-35% della massa epatica) od epatectomia destra (circa il 60% della massa epatica nei casi di disparità di dimensioni tra ricevente e donatore). L'intervento viene condotto in modo da ottenere una porzione di fegato con peduncolo vascolo - biliare autonomo tale da consentire l'esecuzione delle anastomosi nel ricevente limitando al minimo il sacrificio del parenchima.

Valutazione preoperatoria

La valutazione della fattibilità tecnica e la rilevazione di eventuali anomalie vascolari e biliari (queste ultime presenti nel 40% dei donatori) viene eseguita nella fase preoperatoria di selezione dei candidati mediante ecocolor Doppler ed angiografia selettiva del tripode celiaco e della arteria mesenterica superiore con fase portale, mentre lo studio volumetrico è basato sulla TC addome.

La descrizione della anatomia vascolare arteriosa del lobo epatico di sinistra è fondamentale per la procedura chirurgica.

L'angiografia del tripode celiaco rappresenta attualmente il gold standard per fornire le informazioni sulla vascolarizzazione arteriosa, permettendo di valutare:

- l'origine dell'arteria epatica sinistra (75% art. epatica sinistra classica dal tripode celiaco; 12% art. epatica accessoria dall'art. gastrica di sinistra; 13% art. epatica che origina dall'art. mesenterica superiore o dall'aorta)
- il diametro
- la lunghezza prima della divisione nei rami segmentali.

Rimane tuttavia una indagine invasiva non scevra di complicazioni.

L'indagine eco Doppler nella fase pre operatoria risulta accurata nel definire l'anatomia della principale arteria epatica di sinistra e nell'individuare i rami accessori (che possono essere presenti all'interno del legamento venoso), mentre non stima in modo corretto la lunghezza e il diametro dell'arteria, specialmente i segmenti distali.



Valutazione intraoperatoria

Nella fase intraoperatoria vengono rivalutati i dati anatomici pre intervento tramite l'ecocolore Doppler e la colangiografia transcolecistica.

In questa fase l'indagine Doppler è essenziale per identificare il decorso della vena epatica media, poiché nei casi di epatectomia sinistra è importante che rimanga compresa nel fegato residuo del donatore, mentre nell'epatectomia destra verrà inclusa nel graft. Inoltre permette l'identificazione della vena epatica accessoria inferiore destra che, se presenta un diametro > 5 mm, viene anastomizzata alla vena cava inferiore retro epatica del ricevente (sempre in caso di trapianto del lobo destro).

ECO DOPPLER NELLA SELEZIONE DEI CANDIDATI A TRAPIANTO

L'esame eco Doppler nella fase pre trapianto va eseguito sia nell'ambito della selezione dei possibili candidati al trapianto, sia nel follow up successivo all'inserimento in lista di attesa.

Selezione dei candidati

Nella fase di screening, il Doppler permette di valutare le caratteristiche della circolazione splancnica ed in particolare la pervietà della vena porta extra epatica e della vena cava inferiore del ricevente, la pervietà della vena splenica e mesenterica superiore

Altro ruolo fondamentale dello studio ecografico è valutare la presenza di epatocarcinoma ed in tal caso stabilire se sono rispettati i criteri di trapiantabilità.

Va sempre ricercato con attenzione anche un'eventuale aneurisma lungo il decorso dell'arteria splenica. Una sua ricerca specifica, con Doppler flussimetrico, è importante per differenziarlo da altre alterazioni vascolari perispleniche riferibili invece a circoli collaterali spontanei porto-sistemici.

Follow up

Una volta inseriti in lista di attesa per il trapianto l'eco Doppler andrà eseguito periodicamente per assicurarsi che non si siano sviluppate modificazioni delle condizioni emodinamiche (sviluppo di trombosi portale, totale o parziale, specie nei pazienti con grave ipertensione portale o con epatocarcinoma) o morfologiche (noduli di epatocarcinoma o aumento delle dimensioni degli stessi se già presenti).

Eco Doppler durante il trapianto

L'utilizzo dell'eco Doppler in corso di intervento chirurgico è stato proposto per verificare la pervietà delle connessioni vascolari, in particolare arteriose, al momento del confezionamento. Potrebbe essere molto utile poiché, in caso di necessità, consentirebbe di reintervenire immediatamente nella stessa seduta operatoria

E' stato dimostrato che i pazienti con un basso flusso arterioso epatico misurato intraoperatoriamente dopo il trapianto (< 400 ml/min) o una bassa percentuale dell'indice cardiaco che va nella arteria epatica ($< 7\%$) hanno cinque volte maggiore probabilità di sviluppare complicanze a carico dell'arteria epatica (stenosi o trombosi) nei tre mesi successivi all'intervento.

Inoltre l'esame Doppler può rilevare un ostacolato scarico delle vene sovraepatiche in vena cava inferiore conseguenza di malposizionamento del graft. In tal caso si osserva una dilatazione delle vene sovraepatiche che presentano all'indagine flussimetrica un profilo piatto ed una velocità di flusso rallentata (< 10 cm/sec) con decremento anche della velocità del flusso portale (< 14 cm/sec).

La metodica è anche in grado di svelare la presenza di trombosi parietali della vena porta non evidenziate nel pre operatorio.

Approccio d' imaging nel sospetto di complicazioni nel trapianto di fegato

| COMPLICANZA | CRITERI-ECOGRAFICI E DOPPLER DI SOSPETTO (valgono dopo almeno 48 ore dall'intervento) | POSSIBILI EVENTI CLINICI ASSOCIATI | TEST DI CONFERMA |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| TROMBOSI / STENOSI ARTERIA EPATICA | assenza di segnali arteriosi intraepatici segnali arteriosi intraepatici di bassa impedenza (RI <0.50) e/o a prolungato tempo di accelerazione sistolica (>0.08-0.10 sec) accelerazione e turbolenza focale di flusso nella sede dell'anastomosi (velocità di picco >2-3 m/sec, oltre 2 volte superiore al tratto subito a monte) | Elevazione transaminasi Ascessi epatici Stenosi vie biliari (in genere anastomotica) | Arteriografia splancnica |
| TROMBOSI PORTALE | lume portale occupato totalmente o parzialmente da materiale ecogeno incompleto o assente riempimento del lume portale da parte di segnali di flusso Doppler (color / power o flussimetrici) | Segni di ipertensione portale Disfunzione epatica | Angiografia |
| STENOSI PORTALE | aspetto morfologico di introflessione del cerchio anastomotico iperecogeno all'ecografia convenzionale accelerazione focale di flusso nella sede di stenosi (>3 volte il tratto a monte, con velocità di oltre 1-1.5 m/sec) | Segni di ipertensione portale Angiografia se vi sono segni di ipertensione portale | Angiografia se vi sono segni di ipertensione portale |
| STENOSI CAVALE | aspetto morfologico di introflessione del cerchio anastomotico iperecogeno all'ecografia convenzionale o restringimento del lume anecogeno accelerazione focale di flusso nella sede di stenosi (>3 volte il tratto a monte per la vena cava, con velocità di oltre 1-1.5 m/sec; oltre 8 volte la velocità nelle sovraepatiche se valutazione di Piggy Back) | Segni di ipertensione portale fino a Budd-Chiari acuta | Angiografia se vi sono segni di ipertensione portale |
| SINDROME COLESTATICA | Escludere complicanze vascolari e ricercare dilatazione vie biliari | Ittero, alterazioni enzimatiche epatiche | Colangiografia - Biopsia |
| SEGNI DI INFEZIONE SISTEMICA | Ricerca di possibili raccolte od ascessi mediante ecografia ed eventualmente TC (oltre ad Rx torace, ecc) Febbre, leucocitosi neutrofila | Febbre, leucocitosi neutrofila | |



Bibliografia

- Abbasoglu O, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, et al. Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation? *Transplantation* 1998; 66: 598-601.
- Alvarez D, Gerona S, Waisburg Z, Ciardullo M, de Santibanes E, Mastai R. Splanchnic hyperemia after liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl Surg.* 1998 Jul;4(4):300-3.
- Asakura T, Ohkohchi N, Katoh H, Orii T, Kikuchi H, Sekiguchi S, Kawagishi N, Takayama J, Oikawa K, Satomi S. Doppler ultrasonography in living related liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3190-3194.
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Angeli P, Gerunda G, Merenda R, Volpin R et.al. Splenic impedance indices: a useful method to monitor patient after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:674-678
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Gatta A. Splanchnic hemodynamics after orthotopic liver transplantation: evaluation with echo-Doppler. 2000 Annual meeting of the Italian Association for the study of the Liver (A.I.S.F), Roma 2000: Digestive and Liver Disease 2000; 32:88.
- Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, Nava V, Angeli P, Feltracco P, Gatta A. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology.* 2002 Mar;35(3):601-8.
- Bolondi L, Gaiani S, Barbara L. *Ecografia funzionale ed ecoDoppler in gastroenterologia.* Masson, Milano 1989,pp.195-201.
- Britton PD, Lomas DJ, Coulden RA, Farman P, et al. The role of hepatic vein Doppler in diagnosing acute rejection following pediatric liver transplantation. *Clin Radiol*, 1992;45: 228-232.
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, et al. Liver transplantation in children from living related liver transplantation: surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991; 214:428-37.
- Chen TY, Chen YF, Huang TL, Lee TY, YU PC, Chen YS, Eng HL, Chen CL. Preoperative assessment of portal vein in potential pediatric liver transplantation recipients: comparison of sonography and invasive portography. *Transplant Proc* 1998; 30: 3195-3196.
- De Gaetano AM, Cotroneo AR, Maresca G, Di Stasi C, Evangelisti R, Gui B, Agnes S. Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation. *J Clin Ultrasound.* 2000 Oct;28(8):373-80.
- Dodd GD 3rd, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology.* 1994 Sep;192(3):657-61.
- Fujimoto M, Moriyasu F, Nada T, Inomoto T, Tanaka K, Yamaoka Y. Hepatic arterial complications in pediatric segmental liver transplantation from living donors: assessment with color Doppler ultrasonography. *Clin transplant* 1997;11:380-386.
- Gatta A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C. Portal hypertension: state of the art. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999 May;31(4):326-45.
- Gonzalez-Chamorro A, Loinaz Seguro C, Moreno Gonzalez E, et al. Graft mass and volume calculation in living related donors for liver transplantation. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:510-3.
- Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology.* 1992 Sep;16(3):715-8.
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara Y, Uemoto S, Sonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67:321-327.
- Kok T, Haagsma EB, Klompaker IJ, Zwaveling JH, Peeters PM, Bijleveld CM, Meerman L, Slooff MJ. Doppler ultrasound of the hepatic artery and vein performed daily in the first two weeks after orthotopic liver transplantation. Yseful for the diagnosis of acute rejection? *Invest Radiol* 1996 Mar;31(3):173-9.
- Kok T, Slooff MJ, Thijn CJ, Peeters PM, Verwer R, Bijleveld CM, van den Berg AP, Haagsma EB, Klompaker IJ. Routine Doppler ultrasound for the detection of clinically unsuspected vascular complications in the early postoperative phase after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 1998;11(4):272-6.
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan JK, Lam BK, Lau GK, et al. Minimum graft size successful living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:1112-1116.
- Longley DG, Skolnick ML, Sheahan DG. Acute allograft rejection in liver transplant recipients: lack of correlation with loss of hepatic artery diastolic flow. *Radiology* 1988;169:417-20.
- Maceneaney PM, Malone DE, Skehan SJ, Curry MP, Miller JC, Gibney RG, Traynor O, McCormick PA. The role of hepatic arterial Doppler ultrasound after liver transplantation: an 'audit cycle' evaluation. *Clin Radiol.* 2000 Jul;55(7):517-24.

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montaldo F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med*, 1996 Mar 14; 334 (11): 693-699.
- Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R, Pruvot FR, Letoublon C, Domergue J. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation*. 1999 Sep 15;68(5):646-50.
- Nghiem HV, Tran K, Winter TC 3rd, Schmieidl UP, Althaus SJ, Patel NH, Freeny PC. Imaging of complications in liver transplantation. *Radiographics*. 1996 Jul;16(4):825-40.
- Nolten A, Sproat IA. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: temporal accuracy of diagnosis with duplex US and the syndrome of impending thrombosis. *Radiology*. 1996 Feb;198(2):553-9.
- Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, Lazaro J, Herrera L, Gomez-Fleitas M, Varo E, Vicente E, Robles R, Ramirez P. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation*. 1999 May 15;67(9):1214-7.
- Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi L. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):58-64.
- Pompili M, Rapaccini GL, De Luca F, Agnes S, Avolio AW, Covino M, Trombino C, Castagneto M, Gasbarrini G. Doppler ultrasonographic evaluation of the early changes in renal resistive index in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *J Ultrasound Med*. 1999 Jul;18(7):497-502.
- Propeck PA, Scanlan KA. Reversed or absent hepatic arterial diastolic flow in liver transplants shown by duplex sonography: a poor predictor of subsequent hepatic artery thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Dec;159(6):1199-201.
- Raby N, Meire H B, Forbes A, Williams R. The role of ultrasound screening in management after liver transplantation. *Clin Radiol*, 1988; 39:507-510.
- Rasmussen A, Hjortrup A, Kirkegaard P. Intraoperative measurement of graft blood flow - a necessity in liver transplantation. *Transpl Int* 1997;10: 74-77.
- Rossi AR, Pozniak MA, Zarvan NP. Upper inferior vena caval anastomotic stenosis in liver transplant recipients: Doppler US diagnosis. *Radiology*. 1993 May;187(2):387-9.
- Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, Wiesner RH, Krom RA. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993 Apr;17(4):605-9.
- Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000 Jun;14(3):235-41.
- Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996 Dec;91(12):2580-3.
- Sidhu PS, Marshall MM, Ryan SM, Ellis SM. Clinical use of Levovist, an ultrasound contrast agent, in the imaging of liver transplantation: assessment of the pre- and post-transplant patient. *Eur Radiol*. 2000;10(7):1114-26.
- Sameda H, Moriyasu F, Fujimoto M, Hamato N, Nebeshima M, Nishikawa K, Okuma M, Tanaka K, Ozawa K. Vascular complication in living related liver transplantation detected with intraoperative and postoperative Doppler US. *J Hepatol* 1995; 22: 623 -632.
- Tanaka K, Inomata Y. Present status and prospects of living-related liver transplantation. *J Hepatol Bil Pancreas Surg* 1997;4:51-70.
- Th Puttemans, P Gibbs, B. Van Beers et al. Living-related liver transplantation to define the hepatic artery anatomy before surgery? *Eur J U* 1999; (9) 155-159.
- Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21 (5):1317-21.
- Valente JF, Alonso MH, Weber FL, Hanto DW. Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipients is associated with intrahepatic biliary necrosis. *Transplantation*. 1996 Jan 15;61(1):61-5.
- von Herbay A, Kuhnel J, Frieling T, Haussinger D. Color doppler sonography avoids misinterpretation of the "parallel channel sign" in the sonographic diagnosis of cholestasis. *J Clin Ultrasound*. 1999 Oct;27(8):426-32.
- Zalasin S, Shapiro RS, Glajchen N, Stancato-Pasik A. Liver transplant rejection: value of hepatic vein Doppler waveform analysis. *Abdom Imaging* 1998 Jul-Aug;23(4):427-30.

EMODINAMICA EPATICA INVASIVA

L'ipertensione portale (IP) è la principale complicazione della cirrosi epatica. I pazienti cirrotici con IP sono a rischio di sviluppare ascite, encefalopatia epatica, peritonite batterica spontanea ed emorragia digestiva da varici gastro-esofagee o da gastropatia ipertensiva portale. Ne consegue che la diagnosi e la valutazione della severità della IP possono avere rilevanti implicazioni di carattere prognostico e terapeutico (1).

Da un punto di vista metodologico, la diagnosi di IP e la definizione di IP clinicamente significativa (CSPH) sono state ampiamente esaminate nel Documento prodotto dalla Commissione AISF "Ipertensione Portale", al quale si rimanda, ed in questo stesso Documento.

La misurazione della pressione portale può essere effettuata per via diretta, tramite la puntura della vena porta e per via indiretta, tramite la valutazione del gradiente pressorio (Hepatic venous pressure gradient, HVPG). La via indiretta presenta un'ottima correlazione nel cirrotico con la via diretta (2) ed essendo meno invasiva è da preferirsi. Nella cirrosi epatica, sia di eziologia alcolica che virale, è stata dimostrata una buona correlazione fra la misurazione diretta del gradiente porto-epatico e la misurazione dell'HVPG con catetere a palloncino (3,4).

Definizione emodinamica della Ipertensione Portale Clinicamente significativa

I dati della letteratura sono sostanzialmente concordi nel definire come IP i valori di HVPG superiori a 5 mmHg, e nell'identificare ad un livello di 10 mmHg il cut-off minimo di HVPG necessario per la definizione di IP clinicamente significativa.

Va tuttavia ricordato che le correlazioni fra gradiente pressorio e manifestazioni clinico-endoscopiche sono ancora in parte da definire. Infatti, mentre la totalità dei pazienti con varici mostra valori di HVPG superiori a 10 mmHg, molti pazienti con IP clinicamente significativa non presentano varici esofagee.

Inoltre, al momento attuale non è stato ancora definito con certezza il rapporto fra HVPG e sviluppo e progressione delle varici, sebbene alcuni dati sembrano dimostrare livelli maggiori di HVPG nei pazienti con varici grandi rispetto a quelli con varici piccole (5). Infine, nel gruppo di pazienti con HVPG > 12 mmHg la correlazione fra severità della IP e rischio di emorragia da varici non è ancora definita.

Valore prognostico dell'HVPG nel paziente cirrotico

La determinazione dell'HVPG può rivestire un significato prognostico. È stato ampiamente dimostrato che il gradiente a diversi livelli può essere considerato predittivo di sopravvivenza in pazienti cirrotici senza precedente emorragia da varici (5-8).

Diversi trials (5-7,9-11) hanno infatti dimostrato una sopravvivenza significativamente maggiore nei cirrotici il cui HVPG si collocava sotto il cut-off, rispetto ai soggetti con gradiente sopra il cut-off (Tabella 1). A seconda dei diversi studi, il livello predittivo di HVPG si colloca fra 12 e 20.8 mmHg. Il valore predittivo del gradiente si estende inoltre ai pazienti con emorragia da varici, in quanto esso, misurato nelle prime 48 ore, è un indice prognostico negativo se superiore ai 20 mmHg (10)

HVPG e ascite

L'HVPG correla inoltre anche con lo sviluppo di ascite, dal momento che essa è presente a livelli di gradiente di almeno 8 mmHg (12). Il valore-soglia di HVPG necessario per la formazione dell'ascite non è stato tuttavia ancora chiaramente definito. Alcuni studi hanno identificato un valore soglia

di 12 mm Hg (13). Meno importante appare invece il rapporto fra gradiente e severità dell'ascite, in quanto non sono state dimostrate significative correlazioni fra i valori di HVPG ed entità dell'ascite o risposta al trattamento (14).

HVPG e rischio di emorragia da varici

L'HVPG correla con il rischio di sanguinamento da rottura delle varici gastroesofagee. I primi studi cross-sezionali hanno evidenziato che i pazienti con emorragia da varici avevano livelli minimi di HVPG di 10 mm Hg (15), o di 12 mm Hg (5). Successivi studi longitudinali hanno confermato un cut-off di 12 mm Hg come soglia minima di HVPG necessaria per il sanguinamento da varici, dimostrando inoltre che tale evento non si verifica se i livelli di HVPG vengono ridotti a valori inferiori a 12 mmHg (6,9,16-18). Nei pazienti in cui si ottiene una riduzione dell'HVPG di almeno il 20% rispetto ai valori basali, pur non diminuendo al di sotto della soglia di 12 mm Hg, il rischio di sanguinamento è minimo (6-10%) (18-19). In profilassi primaria, i pazienti il cui HVPG si riduce < 12 mm Hg o di almeno il 20% rispetto ai valori pretrattamento (good responders) hanno probabilità di sanguinamento da varici a 3 anni significativamente minore di quelli in cui questa riduzione non si verifica (poor responders; 7% vs 41%, $p = 0.0008$) (20). Infine, l'HVPG sarebbe predittivo di mortalità e di risanguinamento precoce nei pazienti con recente emorragia da varici, con un valore soglia identificato a 20 mm Hg (11).

Non è del tutto stabilito se esista una correlazione fra differenti livelli di HVPG al di sopra del valore di 12 mm Hg e la formazione delle varici ed il rischio emorragico, anche se è stata dimostrata una tendenza verso più elevati valori di HVPG nei pazienti con varici grandi rispetto a quelli con varici piccole (5).

Utilità della misurazione della pressione portale nella pratica clinica

Al momento attuale, la emodinamica epatica invasiva è appannaggio di pochi Centri specialistici, e viene effettuata per lo più nell'ambito della ricerca clinica. Se ciò da una parte limita la quantità delle informazioni disponibili, dall'altra pone la questione della reale utilità della metodica nella routine epatologica.

Se è vero infatti che l'emodinamica invasiva rappresenta un test sicuro, estremamente attendibile, gravato da complicanze in un numero minimo di casi, è pur vero che si tratta di una diagnostica invasiva, di costo non indifferente, e che richiede personale specializzato, attrezzature dedicate e specifici materiali di consumo. D'altro canto recenti esperienze hanno dimostrato la fattibilità dell'emodinamica anche in strutture sanitarie minori, non specificamente dedicate alla ricerca.

Ogni indagine, soprattutto se invasiva, andrebbe effettuata solo quando i risultati degli altri tests non invasivi non siano in grado di fornire le stesse informazioni cliniche o di orientare la diagnosi e le strategie terapeutiche con la stessa attendibilità. Pertanto, al di là degli scopi di ricerca, la misurazione della pressione portale può rivestire un significato nella pratica clinica in specifiche situazioni, di seguito elencate:

Valutazione della risposta al trattamento con beta-bloccanti

Il trattamento con beta bloccanti è attualmente l'unica terapia farmacologica "first-line" per la profilassi primaria della emorragia da varici e per la profilassi del risanguinamento. Non esiste un sistema non invasivo per definire la dose di betabloccante e pertanto il raggiungimento del beta blocco sistemico viene valutato attraverso end-points surrogati, rappresentati dalla riduzione della frequenza cardiaca a riposo di almeno il 25% rispetto ai valori basali, o fino a valori non inferiori a 55 battiti/minuto. Tuttavia, solo il 30-40% dei pazienti nei quali tali end points surrogati vengono raggiun-



ti presenta una risposta protettiva emodinamica (HVPG <12 mmHg o riduzione del 20% rispetto ai valori basali) (5,18,20-22). In assenza pertanto di determinazione di routine dell'HVPG, non è possibile discriminare nell'ambito dei pazienti cirrotici responders ai beta bloccanti il sottogruppo di pazienti responders anche da un punto di vista emodinamico. Tale condizione è stata definita come "blind beta blockade" (23).

E' stato osservato che una riduzione dell'HVPG > 20% rispetto ai valori basali o < 12mmHg riduce significativamente il rischio di risanguinamento da rottura delle varici gastroesofagee (18).

Valutazione prognostica dei pazienti cirrotici candidati a chirurgia epatica o addominale

La chirurgia epatica e in genere la chirurgia addominale nel paziente cirrotico è seguita da significative morbilità e mortalità in un elevato numero di pazienti. La classificazione di Child-Pugh, per quanto ampiamente utilizzata, non si è rivelata un predittore accurato di sopravvivenza e di morbilità post-operatoria nei pazienti cirrotici. E' stato rilevato (24) che almeno il 50% dei pazienti cirrotici in classe A di Child presentava manifestazioni di insufficienza epatica post-operatoria, che in oltre il 30% di essi non regredivano nei tre mesi successivi all'intervento. E' stato pertanto suggerito che livelli di HVPG > 10 mmHg siano predittivi di scompenso epatico post-operatorio in cirrotici sottoposti a resezione epatica per piccolo HCC.

Valutazione prognostica dei pazienti con emorragia da varici esofagee in atto.

Il rapporto fra IP e outcome della emorragia da varici non è del tutto definito. E' stato di recente evidenziato (11) che l'unica variabile significativamente associata alla evoluzione del quadro clinico è l'HVPG determinato precocemente in pazienti con emorragia da varici, che è risultato >20 mmHg nella maggior parte dei pazienti con evoluzione severa dell'episodio emorragico iniziale (impossibilità di controllare il sanguinamento, recidiva emorragica precoce). Inoltre, un gradiente iniziale > 20 mmHg è risultato significativamente associato ad una più lunga degenza intensiva, ad una maggiore degenza ospedaliera complessiva, a necessità di un numero maggiore di unità di sangue, e ad una sopravvivenza minore.

Valutazione dell'efficacia del trattamento antivirale in pazienti con epatite cronica HCV correlata.

E' stato di recente ipotizzato che l'HVPG possa rappresentare un marker dinamico di progressione di malattia nei pazienti con epatite cronica HCV correlata, particolarmente nei soggetti con fibrosi alla biopsia pre-trattamento o con cirrosi compensata, e che esso possa costituire un parametro predittivo di risposta al trattamento con interferone. Mancano tuttavia al momento attuale dati che permettano di validare tale ipotesi e di suggerirne l'uso nella pratica clinica.

Effettuazione della emodinamica epatica invasiva: selezione dei pazienti e timing

Nella pratica clinica, tutti i pazienti cirrotici con segni ecografici e/o endoscopici di IP dovrebbero essere sottoposti a determinazione basale dell'HVPG sin dal momento della prima diagnosi. In considerazione infatti del valore prognostico dell'HVPG, l'indagine non andrebbe riservata ai soli pazienti candidati a trattamento con beta bloccanti o al solo ambito della ricerca clinica. La conoscenza del gradiente basale è in grado di fornire importanti informazioni, di confermare la diagnosi, di porre la prognosi, di orientare correttamente le scelte terapeutiche.

La emodinamica epatica invasiva andrebbe effettuata a prescindere dalla eziologia della cirrosi, in quanto è stato dimostrato che anche nella cirrosi HCV correlata, nella quale la IP è prevalentemen-

te pre-sinusoidale, la determinazione dell'HVPG riflette in maniera attendibile la reale entità della ipertensione portale, con una buona correlazione fra la misurazione diretta porto-epatica e la misurazione dell'HVPG.

Andrebbero esclusi i pazienti con trombosi della vena porta, HCC multifocale, breve aspettativa di vita, encefalopatia epatica di grado avanzato, età > 70 anni, patologie associate severe (ad esempio, grave insufficienza cardio-respiratoria), aritmie cardiache, cardiopatia ischemica di recente insorgenza (< 3 mesi), patologia cerebro-vascolare di recente insorgenza (< 3 mesi), e tutti i pazienti nei quali la effettuazione della indagine non porti reali benefici in termini diagnostici, prognostici e terapeutici.

Nei casi con importanti alterazioni della coagulazione, allergia al mezzo di contrasto, insufficienza renale, l'indicazione all'effettuazione dell'indagine andrebbe esaminata di volta in volta.

Una volta effettuato il primo studio emodinamico, nel caso si instauri una profilassi farmacologica con beta bloccanti l'esame dovrebbe essere ripetuto a distanza di 4-12 settimane dal raggiungimento della frequenza cardiaca desiderata, per valutare la risposta al trattamento.

Non vi sono attualmente chiare indicazioni alla ripetizione della misurazione del gradiente nei pazienti non candidati al trattamento farmacologico.

Aspetti tecnici

Il cateterismo delle vene sovraepatiche, con misurazione delle pressioni libera (FHVP) e di occlusione (WHVP), e del gradiente pressorio (HVPG) da esse deducibile, costituisce il gold standard per la valutazione indiretta della pressione portale.

La pressione di occlusione permette di misurare la pressione a livello del sinusoidale epatico, valore strettamente correlato alla pressione vigente nella vena porta nei casi in cui l'aumento delle resistenze si realizza a livello intraepatico (sinusoidale e postsinusoidale) e a livello postepatico. Il valore si è però dimostrato ben correlato a quello della pressione portale anche nei casi di cirrosi HCV-correlata, in cui prevale la componente ipertensiva pre-sinusoidale (4).

La pressione libera riflette invece la pressione della vena cava inferiore, e pertanto è possibile stimare il gradiente di pressione portale (pressione portale- pressione vena cava inferiore) mediante il suo equivalente, il gradiente di pressione venosa epatica (HVPG = WHVP-FHVP). Un notevole vantaggio rispetto alle tecniche di misurazione diretta della pressione nella vena porta è rappresentato dalla possibilità di misurare le pressioni, libera e di occlusione, nel corso dello stesso procedimento, che risulta inoltre più semplice e meglio tollerato rispetto alla puntura diretta del sistema portale.

La misurazione si realizza mediante l'avanzamento di un catetere venoso nel sistema venoso sovraepatico. La pressione di occlusione può essere ottenuta mediante incuneamento diretto del catetere, oppure mediante l'uso di un catetere con palloncino, che viene gonfiato fino ad occludere il lume del vaso. Questa seconda tecnica risulta più affidabile e meglio ripetibile (25) ed è pertanto quella consigliata attualmente.

Indicazioni e controindicazioni

La misurazione del gradiente è utile per valutare la presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH = HVPG > 10 mmHg) nei casi di cirrosi epatica (di origine alcolica, virale, autoimmune) o di altre condizioni caratterizzate dall'aumento delle resistenze epatiche a livello intraepatico sinusoidale e postsinusoidale (es: malattia venocclusiva e sindrome di Budd Chiari).

Nei casi in cui sia indicata la profilassi farmacologica dell'emorragia da rottura di varici gastro-esofagee la misurazione del gradiente prima e dopo l'instaurazione della terapia rappresenta l'unico cri-



terio obiettivo per valutare l'efficacia del trattamento (5,18).

E' uno strumento utile nella diagnosi differenziale dell'ipertensione portale di origine sconosciuta, in quanto un gradiente normale esclude cause intra- e postepatiche di aumento della pressione portale.

E' inoltre di scelta per la sperimentazione di nuove terapie farmacologiche.

Lo studio del gradiente pressorio non è invece utile nei casi in cui sia presente trombosi della vena porta, o in cui vi siano comunicazioni vena-vena o fistole arterio-venose, condizioni in cui la pressione di occlusione è alterata.

Non vi sono controindicazioni assolute all'effettuazione dell'esame in pazienti con difetti della coagulazione o con insufficienza renale, posto che vanno adottate le abituali misure di precauzione (passaggio da dicumarolico ad eparina nei pazienti scoagulati, compressione prolungata sul punto di accesso venoso nei pazienti trombocitopenici). Le allergie al mezzo di contrasto iodato rappresentano una controindicazione maggiore.

Strumentazione necessaria

- 1) Poligrafo (Trasduttore elettromeccanico di pressione) con sistema di registrazione per pressioni venose (su PC o su carta). Le pressioni vanno espresse in mmHg.
- 2) Catetere venoso con palloncino: Cathether Balloon, Medi Tech, Boston Scientific.
- 3) Arco fluoroscopico
- 4) Mezzo di contrasto iodato
- 5) Strumentazione di monitoraggio: ECG, pulsiossimetro, saturimetro.
- 6) Ecografo: offre vantaggi nell'assistenza all'accesso venoso giugulare

Tecnica

- 1) Preparazione e Controllo

Prima della realizzazione dell'esame è necessario il digiuno da almeno 8 ore.

Successivamente all'esame, in caso di accesso venoso femorale è consigliabile bendaggio compressivo e riposo a letto per 24 ore; in caso di accesso giugulare è consigliabile la posizione seduta per circa 6 ore.

- 2) Anestesia e Sedazione

L'accesso venoso viene realizzato in anestesia locale, utilizzando carbocaina o lidocaina; il bicarbonato di sodio può essere utilizzato per aumentare la durata di azione dell'anestetico locale e per diminuire la sensazione urente nel punto di iniezione.

L'esame in genere è ben tollerato. Se è richiesta la sedazione, si utilizza il Midazolam alla dose di 0.02 mg/Kg (26). In questo caso si consiglia di monitorare la saturazione dell'ossigeno con saturimetro.

- 3) Accesso venoso e cateterismo delle vene sovraepatiche

Generalmente si sceglie come accesso venoso la vena femorale destra o la vena giugulare interna destra. E' possibile anche l'accesso giugulare interno sinistro o l'accesso per via brachiale. Si deve evitare di pungere le masse muscolari per il rischio di stravasamento emorragico. L'accesso può essere effettuato con assistenza ecografica, utile soprattutto nel caso di accesso per via giugulare, poiché permette di identificare eventuali anomalie anatomiche, ipoplasia e trombosi della vena, prevenendo le complicanze dovute alla puntura accidentale di strutture arteriose o nervose in stretto rapporto.

Sotto guida fluoroscopica si giunge in una vena sovraepatica (generalmente la principale destra)

e si verifica l'occlusione del catetere gonfiando il palloncino con aria e iniettando contemporaneamente alcuni cc di mezzo di contrasto iodato diluito con fisiologica eparinata. Con tale manovra si può escludere la presenza di comunicazioni vena-vena di grande calibro (in tale circostanza si osserverà direttamente la vena responsabile della comunicazione) o di piccole dimensioni (in tale caso il contrasto scomparirà velocemente nonostante il catetere sia correttamente bloccato). L'adeguatezza dell'occlusione di una vena sovraepatica è valutabile per l'assenza di reflusso del mezzo di contrasto a monte del palloncino dopo iniezione distale. Anche la visualizzazione di un ramo venoso portale conferma la corretta occlusione del vaso.

Sgonfiando il palloncino si osserva il deflusso libero del mezzo di contrasto nella vena sovraepatica, ed è possibile quindi valutare se la posizione sia adeguata per una corretta misurazione della pressione libera (FHVP).

4) Misurazioni pressorie.

Sono possibili grazie ad un trasduttore di pressione collegato al catetere venoso. Per ottenere misurazioni il più possibile corrette, il dato dovrebbe essere valutato in almeno tre diversi campionamenti, e si dovrebbe registrare il tracciato su carta per potere in seguito correggere eventuali errori di calibrazione.

Per quanto riguarda lo studio della pressione a catetere bloccato, la registrazione deve essere abbastanza prolungata da permettere di evidenziare un lento aumento della pressione misurata in un primo momento, comportamento che si osserva frequentemente nei pazienti con ipertensione portale. Il valore deve quindi essere attribuito dopo almeno 6-7 secondi di stabilità pressoria, in presenza della morfologia caratteristica del tracciato.

Se il ramo venoso in cui si eseguono le registrazioni è di piccolo calibro, la misurazione della pressione libera deve essere effettuata anche nel tronco principale della vena, ritirando il catetere (FHVP ritirata) fino ad ottenere la caratteristica morfologia della curva pressoria (il tracciato presenterà una morfologia simile a quello della pressione venosa centrale). Se il valore della pressione libera misurata inizialmente e quello della pressione libera a catetere ritirato dovessero essere differenti, per il calcolo del HVP si utilizzerà il valore della FHVP ritirata.

Bibliografia

- Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterol* 1996;111:1018-22
- Colle I, Moreau R, Pessione F et al. Relationships between haemodynamic alterations and the development of ascites or refractory ascites in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:251-6
- De Plano A, Migaletto V, Pischetta A et al. Portohepatic gradient and portal hemodynamics in patients with cirrhosis due to hepatic C virus infection. *Dig Dis sci* 1999;44:155-162
- Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31:1061-1067
- Feu F, Garcia-pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059
- Garcia-Pagan JC, Feu F, Bosch J et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-monitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Annals Intern Med* 1991;114:869-873
- Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G et al. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8:222-227
- Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880
- Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterol* 1990;99:1401-1407
- Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT et al. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterol* 1979;76:253-258



- Groszmann RJ. Reassessing portal venous pressure measurements. *Gastroenterol* 1984;86:1611-1617
- Lebrec D, De Fleury P, Rueff B et al. Portal hypertension, size, of oesophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol* 1980;79:1139-1144
- Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterol* 1992;102:973-979
- Merkel C, Bolognesi M, sacerdti D et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-934
- Merkel C, Marin R, Enzo E et al. Randomized trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1677-1681
- Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC et al. Prognostic value of early measurement of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterol* 1999;117:626-631
- Morali GA, Sniderman KW, Dietel KM et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatology* 1992;16:249-250
- Patch D, Armonis A, Sabin C et al. Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut* 1999;44:264-269
- Perellò A, Escorsell A, Bru C et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-1397
- Rector WG. Portal hypertension: a permissive factor only in the development of ascites and variceal bleeding. *Liver* 1986;6:221-226
- Steinlauf AF, Garcia-Tsao G, Zakko G et al. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology* 1999;29:1070-1073
- Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E et al. Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1988;6:350-358
- Villanueva C, Balanzo J, Novella MT et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996;334:1624-1629
- Vinel JP, Cassigneul J, Levade M et al. Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology* 1986;6:116-117
- Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-years prospective study. *Gastroenterol* 1996;111:701-709
- Zimmon DS, Manheimer F. Blind beta blockade. *Hepatology* 2001;34:847-8

Tabella 1. HVPG come indicatore prognostico di mortalità nel paziente cirrotico

| Autore | cutoff di HVPG (mm Hg) | Mortalità | |
|-----------|---------------------------|------------------|------------------|
| | | sotto il cut-off | sopra il cut-off |
| Vinel | 20.8 | 23% | 56% |
| Gluud | 15.0 | 5% | 50% |
| Groszmann | 12.0 | 5% | 18% |
| Merkel | 16.0 | 10% | 29% |
| Patch | 17.0 | 21% | 40% |
| Moitinho | 20.0 | 20% | 64% |



A cura della Commissione A.I.S.F. composta da:

David Sacerdoti (coordinatore), Ilario de Sio, Carlo Filice, Anna Fracanzani, Stefano Gaiani, Riccardo Lencioni, Fabio Piscaglia, Gian Ludovico Rapaccini, Paolo Ricci, Mario Strazzabosco (Comitato AISF)

Per l'emodinamica invasiva: Claudio Puoti (coordinatore), Lia Bellis, Angelo De Plano, Carlo Merkel, Oliviero Riggio, Francesco Salerno, Antonello Solinas, Marco Zoli

Si ringraziano: Annalisa Berzigotti, Massimo Bolognesi, Luigi Bolondi, Wilma De Bernardi Venon, Silvia Fargion, Angelo Gatta, Marcello Persico, Massimo Primignani

Il documento è stato realizzato con il contributo del "Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie"

Bayer S.p.A. - Divisione Diagnostici, GiEnne Pharma S.p.A., Gilead Sciences S.r.l.,
Glaxo Smith Kline S.p.A., Industria Farmaceutica Serono S.p.A.,
Ortho-Clinical Diagnostics S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.