

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Attualità in Epatologia

ATTI

Parma, 25 Maggio 1978


a cura di F. Flaccadori

Aggiornamenti scientifici

ROBIN

Boehringer Blochemia Robin S.p.A.
Via S. Uguzzone, n. 5 - Milano

PACINI EDITORE PISA



Nozioni programmatiche e terapia dell'ipertensione portale

V. Staudacher, B. Andreoni, A. Nespoli

L'emorragia digestiva nel paziente iperteso portale rappresenta un evento che comporta una serie di alterazioni, che conducono all'instaurarsi di un quadro di shock del tutto particolare, la cui eziopatogenesi apre un'enorme problematica sia diagnostica che di trattamento, ma che allo stesso tempo svela un affascinante campo di ricerca.

Infatti in tali pazienti l'approccio terapeutico per essere razionale deve tener conto della possibilità di uno studio approfondito di vari parametri, decisamente più completi di quelli tradizionali, allo scopo di svelare i meccanismi che stanno alla base della sindrome, per fornire un inquadramento clinico più preciso in senso qualitativo.

Per raggiungere tale finalità, nell'Istituto di Chirurgia d'Urgenza dell'Università di Milano nel 1974 è stato intrapreso uno studio multiparametrico dei pazienti cirrotici con emorragia digestiva; tale studio inizia immediatamente dal ricovero e si basa in un primo momento nell'espletamento del normale dopistage diagnostico, il cui cardine è rappresentato dall'endoscopia, la quale è in grado di svelare la sede dell'evento emorragico; la rottura di varici esofagee rappresenta la causa più frequente (90%) di tutte le emorragie digestive nell'iperteso portale. Quindi, scatta un programma di studio per la raccolta rapida dei parametri angiografici, istologici, emodinamici, metabolici e encefalopatici, in parallelo alle più immediate manovre per il controllo dell'emorragia: la sonda esofagea di Blackemoore, o di Linton, sono ancora i mezzi più collaudati, ma non scevri di rischi, e il loro uso deve essere limitato nel tempo.

Nella valutazione dell'ipertensione portale l'angiografia rappresenta un momento ricco di informazioni per l'accertamento delle alterazioni emodinami-

che. L'arteriografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore, oltre che alla visualizzazione della porta, splenica e mesenterica inferiore, ci forniscono in fase arteriosa informazioni aggiuntive quali il grado di vascolarizzazione epatica, che rappresenta un indice prognostico di fondamentale importanza, oltre alla possibile esistenza di angiomi, aneurismi, fistole artero-venose. Ma è certamente la fase venosa dell'esame angiografico che è in grado di fornire gli elementi più utili morfo-funzionali del sistema portale: in primo luogo si accerta la pervietà del tronco portale e delle sue ramificazioni, fondamentale informazione per i programmi chirurgici di tipo derivativo. Si possono indagare inoltre le caratteristiche funzionali del flusso portale in senso epatoporto o epatofugo. Infine si dimostrano i circoli collaterali che alimentano le varici esofagee.

Occorre però sottolineare che l'angiografia mediante cateterismo del tronco celiaco non rappresenta solo una manovra di approfondimento diagnostico, ma offre anche la possibilità di poter porre in opera misure terapeutiche per il controllo del sanguinamento mediante l'infusione di pitressina nei casi in cui le tattiche chirurgiche siano proscritte dall'impegno delle condizioni generali.

Un contributo di fondamentale importanza per la definizione della prognosi e della indicazione chirurgica negli ipertesi portalì con varici sanguinanti è fornita dall'istologia epatica. L'agobiopsia epatica viene praticata nel nostro Istituto per via posteriore, sfruttando l'area extraperitoneale epatica, la quale è delimitata dal tessuto connettivo dell'inserzione del legamento coronario sul diaframma che è in grado di opporsi all'estendersi di un eventuale spandimento di bile o di sangue, anche in pazienti gravemente compromessi dal punto di vista.

Nei pazienti nei quali le manovre di controllo dell'emorragia non siano riuscite a ottenere lo scopo e nei quali si proponga un intervento d'emergenza ad alto rischio operatorio, si impone la necessità di poter avere informazioni circa la morfologia del parenchima epatico (il tempo teorico è di 18 ore dall'ingresso). Al fine di controllare il rischio operatorio e quindi l'indicazione chirurgica con la situazione istologica epatica, è utile suddividere i reperti bioptici in 4 gruppi (A, B, C, D) (Fig. 1).

Nei gruppi A e B, le lesioni cellulari assenti o modeste, non esistono controindicazioni all'intervento, anche in emergenza.

Anche i pazienti del gruppo C, sulla linea della nostra esperienza possono essere sottoposti a interventi in emergenza: la sopravvivenza è buona sia negli operati che in quelli non operati.

Il gruppo D costituisce invece una controindicazione precisa e rigorosa ad ogni programma chirurgico: infatti la cellula epatica gravemente sofferente

non è in grado di sopportare l'ulteriore insulto legato al trauma chirurgico, all'anestesia ed all'alterazione emodinamica creata da un eventuale shunt de-compressivo.

Fig. 1 - *Classificazione istologica.*

Gruppo A - Fegato normale o pressoché normale.

Gruppo B - Alterazioni strutturali cirrotiche senza segni di attività, né lesioni degenerative o necrotiche importanti.

Gruppo C - Alterazioni strutturali con importanti segni di attività della epatopatia cronica, ma con modeste lesioni parenchimali.

Gruppo D - Alterazioni strutturali con importanti segni di lesioni parenchimali (epatopatia cronica con riacutizzazione tossica o virale o ischemica).

Tali pazienti sono in realtà epatopatici cronici nei quali interviene un processo di riacutizzazione, espressa particolarmente da necrosi che ricordano quelle dell'epatopatia alcolica e quelle dell'epatite virale (Fig. 2).

È di grande interesse l'aver dimostrato che le descritte lesioni degenerative possono essere reversibili. Occorre sottolineare infine che varie volte abbiamo rilevato una dissociazione fra aspetto istologico e quadro clinico, per cui non si può fare che scarso affidamento sulle indagini ematochimiche laboratoristiche ai fini prognostici.

Le recenti acquisizioni sull'emodinamica dei pazienti cirrotici con ipertensione portale ha profondamente modificato l'approccio terapeutico tradizionale della complicità emorragica. Diversi Autori (1, 2, 3, 4) hanno dimostrato come il cirrotico presenti una risposta allo stress del tutto particolare dal punto di vista emodinamico cardiovascolare che lo discosta dalla normale risposta di pazienti non epatopatici (Fig. 3).

Nel cirrotico in condizioni basali e con funzione epatica abbastanza conservata, l'unico elemento emodinamico che differisce dai soggetti di controllo è rappresentato da un moderato aumento dell'indice cardiaco (stadio R o basale).

Il paziente cirrotico in stress mostra un aumento della gittata cardiaca e della frequenza cardiaca, mentre le resistenze periferiche diminuiscono. L'estrazione di ossigeno è normale e il consumo di ossigeno è aumentato: in tal caso si ha dunque una fisiologica correlazione tra richiesta e apporto di ossigeno (stadio A o iperdinamico bilanciato). Tale situazione si può facilmente deteriorare dimostrando una riduzione della differenza arterovenosa in ossigeno e del consumo di ossigeno, mentre la gittata cardiaca permane a valori elevati; in tali condizioni il rapporto tra il flusso e l'estrazione periferica di ossigeno è profondamente alterato (stadio B o iperdinamico sbilanciato), che indica il verificarsi di una condizione di alta frazione di shunt tissutale, con mancata perfusione del circolo capillare nutrizionale.

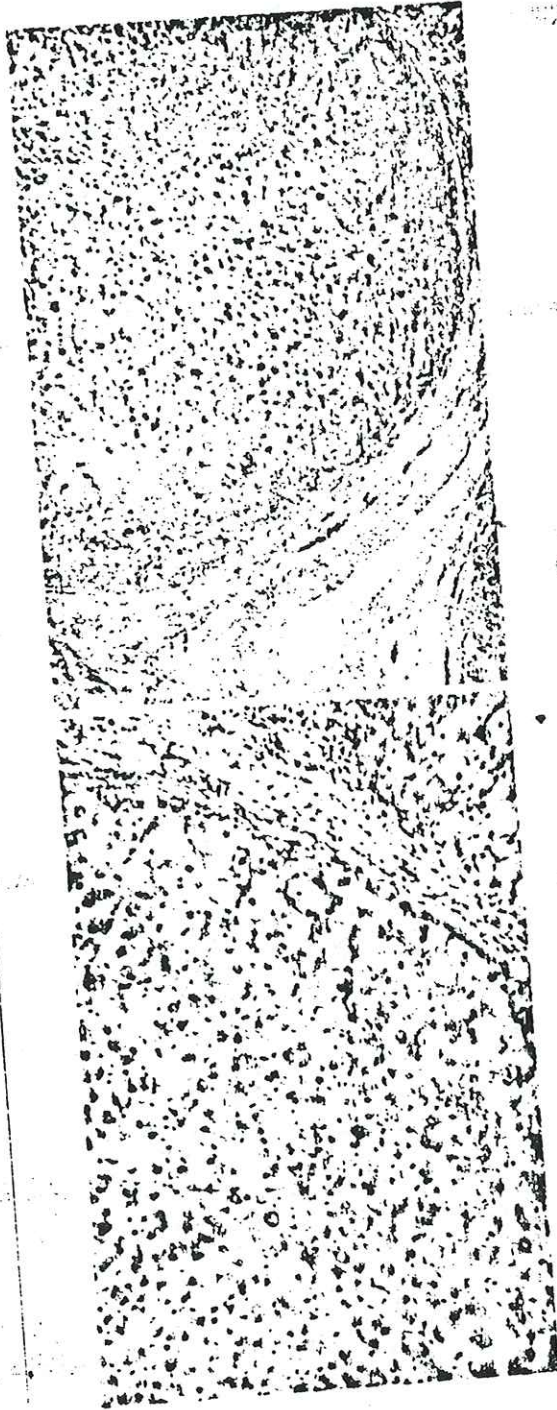


Fig. 2 a : Epatopatia acuta ischemica in fegato cirrotico.
Necrosi ischemica di tipo eosinofilo con retrazione citoplasmatica e perdita del limite cellulare.
Intenso edema perisinusoidale soprattutto in sede centroblobulare.
A medio e forte ingrandimento.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters, located in the lower right corner of the page.

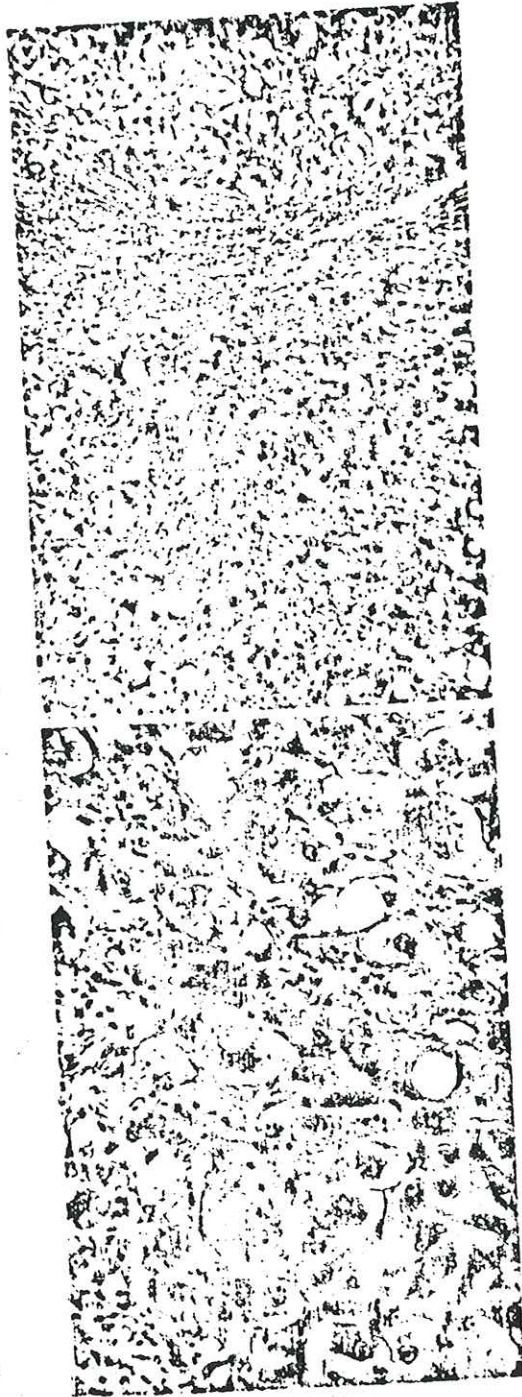
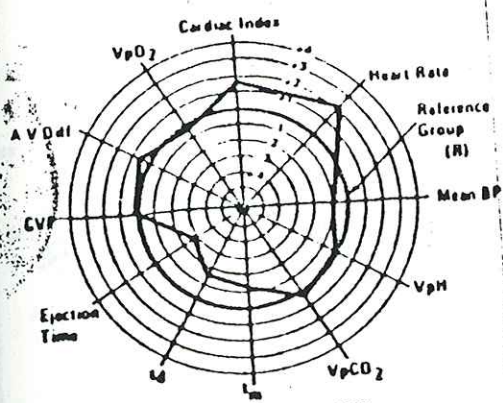


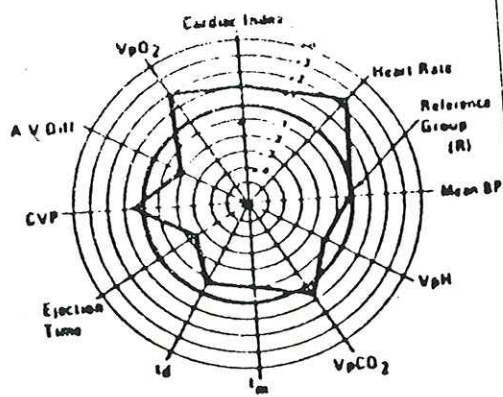
Fig. 2 b - Cirrosi epatica *alcoholica* con intensa riacutizzazione in atto.
Focolaio di necrosi con infiltrato neutrofilo, grave steatosi, necrosi con corpi di Mallory.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script.

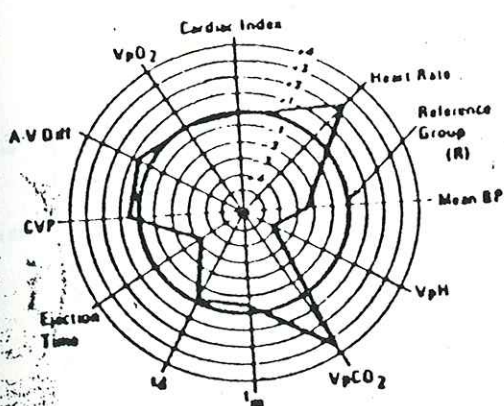
A-IPERDINAMICO BILANCIATO



B-IPERDINAMICO NON BILANCIATO



C- SETTICO SCOMPENSATO



D-SHOCK CARDIOGENO

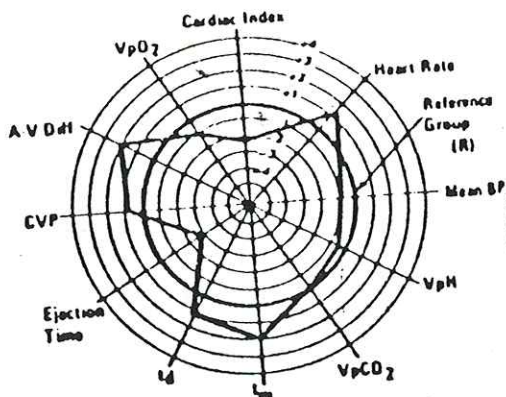


Fig. 3 - Diversi stadi emodinamici della possibile evoluzione del paziente cirrotico.

Esistono infine gli stadi C e D che rappresentano situazioni praticamente irreversibili e che sono caratterizzati da acidosi e insufficienza respiratoria il primo e dallo scompenso cardiaco il secondo.

La funzione della pompa cardiaca rappresenta, per la facile possibilità dell'instaurarsi di una sindrome di insufficienza miocardica ad alta gittata, un fattore chiave per il superamento dell'evento emorragico: ciò è tanto più importante quanto più gravi sono le alterazioni emodinamiche di perfusione tissutale.

Dalla valutazione del profilo emodinamico si possono trarre interessanti elementi per tentare di razionalizzare sia la terapia della complicanza emorragica, sia l'indicazione ad un intervento chirurgico di emergenza. Infatti, i sog

getti che si possono inquadrare nel gruppo R-A hanno tutti una prognosi ottima e possono essere tranquillamente sottoposti a intervento in urgenza qualora il tamponamento esofageo non riesca a dominare l'emorragia. Invece esiste una controindicazione ad interventi di emergenza in quei pazienti in stadio iperdinamico sbilanciato; l'indicazione si potrà porre solo se vi è recidiva emorragica dopo la rimozione della sonda esofagea e solo per interventi che non ricorrono allo shunt di sangue portale.

Ancora dalla situazione emodinamica si possono derivare utilissimi criteri guida per una terapia ragionata dello shock emorragico nel cirrotico: da una parte si pone la necessità di un attento ripristino della massa circolante per non aggravare l'iperdinamismo, dall'altra si può ritrovare l'indicazione all'uso di farmaci che migliorino l'attività contrattile del miocardio (digitale, glucagone, e — in casi particolari — isoproterenolo).

È noto che il paziente cirrotico in complicanza emorragica va facilmente incontro ad un evento molto temuto, che è rappresentato dall'encefalopatia. L'eziopatogenesi del coma epatico è tuttora controversa, ma rimane certo che i cosiddetti tossici comigeni, certamente polifattoriali, siano prodotti di degradazione proteica di origine intestinale, che vengono sottratti al circolo epatico ad opera di shunt sia spontanei che chirurgici in presenza di un danno epatocitario.

La teoria dei falsi neurotrasmettitori, dei quali l'octopamina è il più noto, risponde a tutti quei requisiti e gode della nostra preferenza: infatti, questa riconosce alla base della sintesi di tali mediatori neurochimici gli aminoacidi (Phe, Tyr e Try) e le amine aromatiche (Tiramina, Fenilettilamina) di provenienza intestinale, le quali aumentano in maniera significativa dopo una emorragia digestiva, portando facilmente il paziente sulla strada del coma epatico (5).

Sembrano significativi a tale proposito i nostri dati che dimostrano una stretta correlazione fra stadio di coma da una parte e octopamina, Phe, Tyr e Try dall'altra. Se per di più tentiamo di correlare i dati di tale studio metabolico con quelli dell'emodinamica, possiamo rilevare che il coma profondo compare esclusivamente in presenza di un consumo di ossigeno basso (Fig. 4), il che significa solo nello stadio B.

Seguendo l'ipotesi di Fischer (6) secondo cui non solo le alterazioni encefalopatiche, ma anche le modificazioni cardiovascolari sono dovute all'accumulo dei F.N.T., viene logico correlare i dati emodinamici col metabolismo aminoacidico (Fig. 5).

Infatti nello stadio R non compaiono alterazioni di significato, sia emodinamiche che metaboliche, mentre nello stadio A all'incremento del C.I. e alla diminuzione delle T.P.R. si affianca un aumento degli aminoacidi; infine

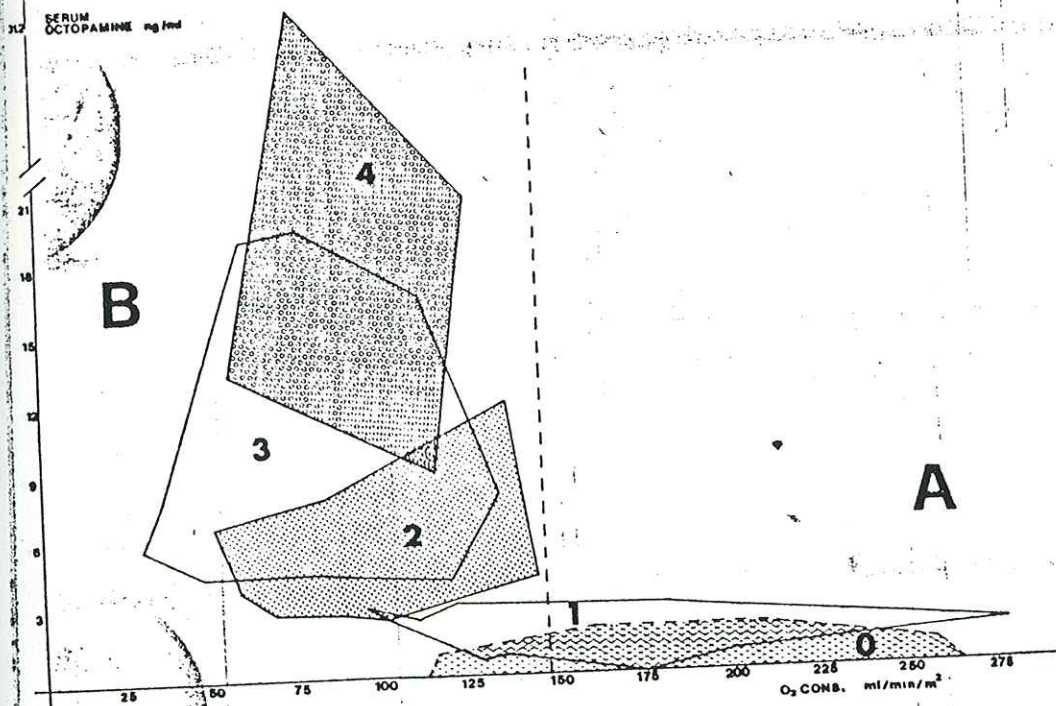


Fig. 4 - Le varie aree raffigurano i vari stadi di coma in funzione del Cons. O_2/m^2 e dei livelli di octopamina.
Le aree di coma profondo si sistemano nello stadio B di Siegel.

nello stadio B, come si accorcia la differenza A-V in ossigeno e cala il consumo di ossigeno, così compare in circolo l'octopamina.

Questi dati concorrono a confermare la suddetta ipotesi di Fischer. Infatti l'alterazione dell'equilibrio aminoacidico è in grado di alterare la composizione sinaptica a danno della norepinefrina e a favore dell'octopamina non solo nel S.N.C., ma anche nel S.N.P.

Dal momento che il controllo della perfusione tissutale nel microcircolo è affidato al sistema simpatico il quale regola il delicato meccanismo di apertura e di chiusura dei canali nutrizionali, risulta logico, alla luce dei nostri dati, il pensare che la deplezione di norepinefrina e l'accumulo dei F.N.T. nei sinaptosomi, stia alla base dell'apertura degli shunt arterovenosi.

Tale fatto sembra rappresentare il «primum movens» di tutte le complesse alterazioni che conducono alla sindrome cardiovascolare ad alta portata che caratterizza il cirrotico in shock.

Alla luce di tali esperienze si possono trarre utilissime indicazioni di ordine prognostico e terapeutico di fronte ad un iperteso portale in fase emorragica.

STATE	R		A		B	
	M	S.D.	M	S.D.	M	S.D.
CONS. O ₂ /m ²	135	± 22	172 [•]	± 41	92 [•]	± 30
Δ(a-v)O ₂ vol%	3.6	± 0.4	3.7 [•]	± 0.94	2.31 [•]	± 0.9
OCTOPAMINE ng/ml	0.3	± 0.11	0.9 [•]	± 1.16	8 [•]	± 6.7
PHE mg/100ml	0.6 [▲]	± 0.2	1.8 ^{▲•}	± 0.77	3.21 [•]	± 1.45
TYR mg/100ml	12 [▲]	± 0.4	2.56 ^{▲x}	± 1.1	3.68 ^x	± 1.86
TRY(free) μg/ml	0.3 [▲]	± 0.2	1.32 ^{▲•}	± 0.85	5.10 [•]	± 3.7
C.I. l/min/m ²	3.1 [▲]	± 0.4	4.6 [▲]	± 0.9	4.3	± 1.32
T.P.R.dyn.lsec/cm ⁵	1263 [▲]	± 82	827 [▲]	± 238	841	± 380

• • p < 0.0005 > A versus B state
 x x p < 0.0025 > A " B "
 ▲ ▲ p < 0.05 > R " A "

Fig. 5 - Differenza dei livelli serici di Octopamina, Tirosina (Tyr) Fenilalanina (Phe) e Triptofano (Try) negli stadi R, A, B di Siegel in un gruppo di 55 pazienti cirrotici con emorragia - M: valori medi ± S.D.: Deviazione Standard.

Infatti occorre considerare ogni cirrotico sanguinante quale comatoso potenziale e ricorrere a mezzi preventivi quali la modificazione del cosiddetto asse entero-cerebrale che si realizza coi purganti (solfato di magnesio), gli enterocinetici acidificanti l'intestino (lactulosio), la sterilizzazione colica (Neomicina, Paromomicina).

Estremo interesse si pone a ritrovati moderni quali le soluzioni aminoacidiche a basso contenuto di aromatici e ad elevato tasso di alifatici a catena ramificata, delle quali si hanno recenti, favorevoli segnalazioni in letteratura (7).

Da tali considerazioni risulta la possibilità che tali presidi terapeutici possano agire non solo al fine di curare o prevenire il coma, ma anche al fine di migliorare la situazione emodinamica.

Per concludere, l'analisi dei parametri istologici, emodinamici e metabolici è in grado di fornire un preciso quadro nel quale le condizioni del malato possono essere analiticamente quantizzate.

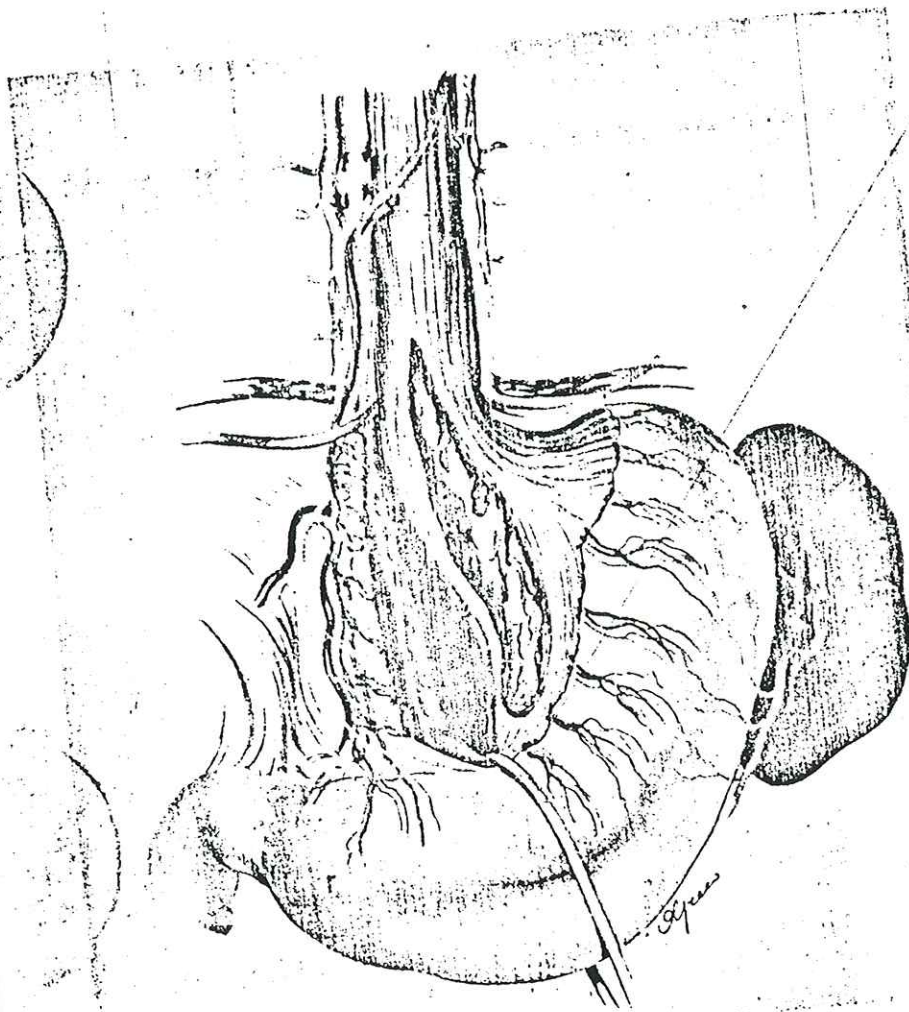


Fig. 6 - Vagotomia selettiva prossimale; selezione delle affluenti della vena coronaria stomacica e della azygos.
Miotomia longitudinale extra-mucosa dell'esofago addominale, della parete mediale del cardias e dell'inizio del corpo gastrico.

Se nel paziente cirrotico con ipertensione portale l'emorragia digestiva può essere controllata dalla sonda esofagea, si può avere tutto il tempo per mantenere e riportare in parametri accettabili la situazione e si può programmare un intervento per evitare la recidiva emorragica. Attualmente diamo la preferenza allo shunt spleno-renale distale secondo Warren e allo shunt portocava «regolato». Nei casi nei quali l'emorragia non è dominabile con la sonda, se i parametri emodinamici, istologici e metabolici mostrano un quadro

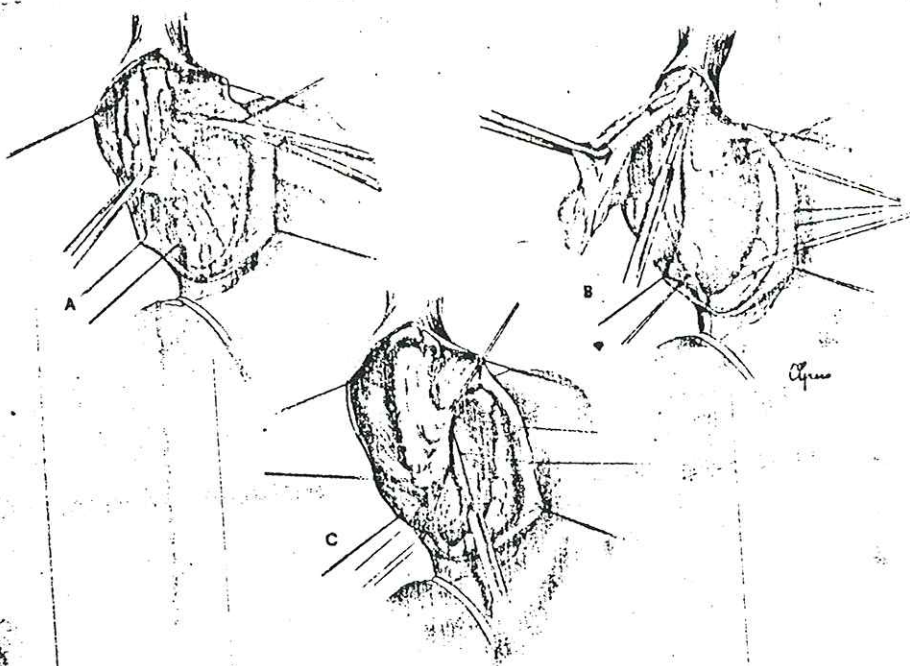


Fig. 7 - Preparazione estesa del cilindro mucoso-sottomucoso esofago-gastrico fino a 2/3 della circonferenza (A). Ampia asportazione della piramide muco sottomucosa e trincea di deconnessione sulla parete postero-laterale dello stomaco (B e C).

non del tutto catastrofico, stiamo sperimentando un nuovo tipo di intervento di deconnessione azygos-portale il quale prevede una vagotomia selettiva prossimale e la sezione delle affluenti della vena coronaria stomacica o della azygos; una miotomia longitudinale extramucosa dell'esofago addominale, della parete mediale del cardias, la preparazione estesa del cilindro esofago-gastrico mucoso e sottomucoso fino ai 2/3 della circonferenza, con ampia asportazione della piramide mucosa-sottomucosa e trincea di deconnessione sulla parete posteriore dello stomaco; infine si procede alla ricostruzione trasversale della tonaca mucosa esofago-gastrica e longitudinale della muscolatura.

Le strutture vengono protette dalla giustapposizione del fondo gastrico, che funge anche da meccanismo anti-reflusso (Figg. 6-7-8-9). I primi risultati ottenuti con detta tecnica sembrano incoraggianti, dal momento che abbiamo ottenuto l'emostasi duratura e la sopravvivenza dei pazienti che presentavano necrosi epatica alla biopsia ed in stadio iperdinamico sbilanciato.

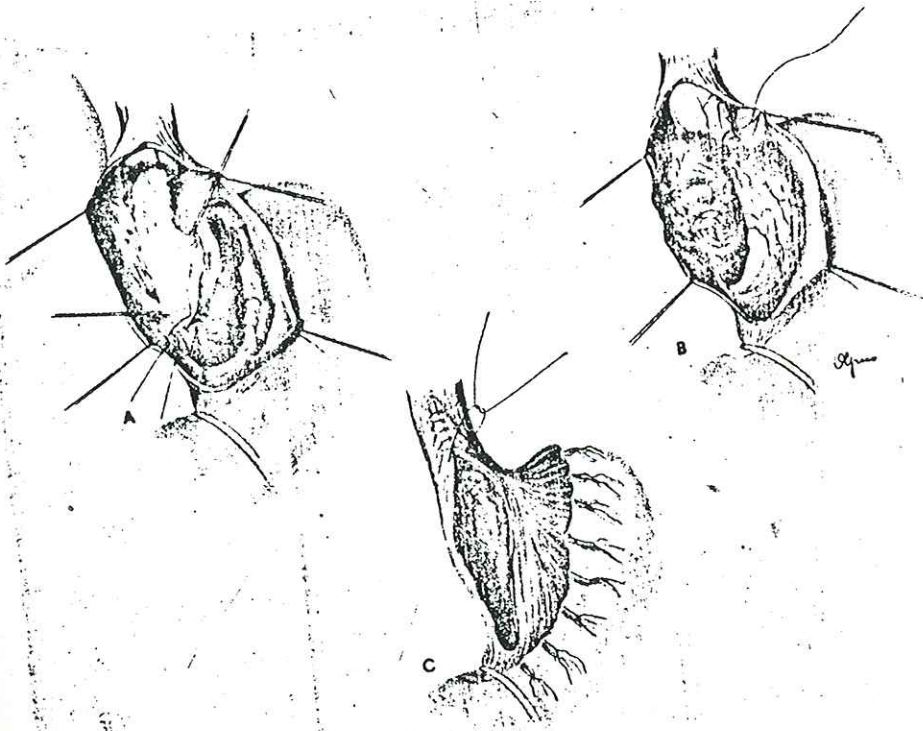


Fig. 8 - Ricostruzione della parete posteriore del cilindro mucoso (A) e quindi della parete anteriore (B).
Ricostruzione longitudinale del rivestimento muscolare (C).

[Handwritten signature]

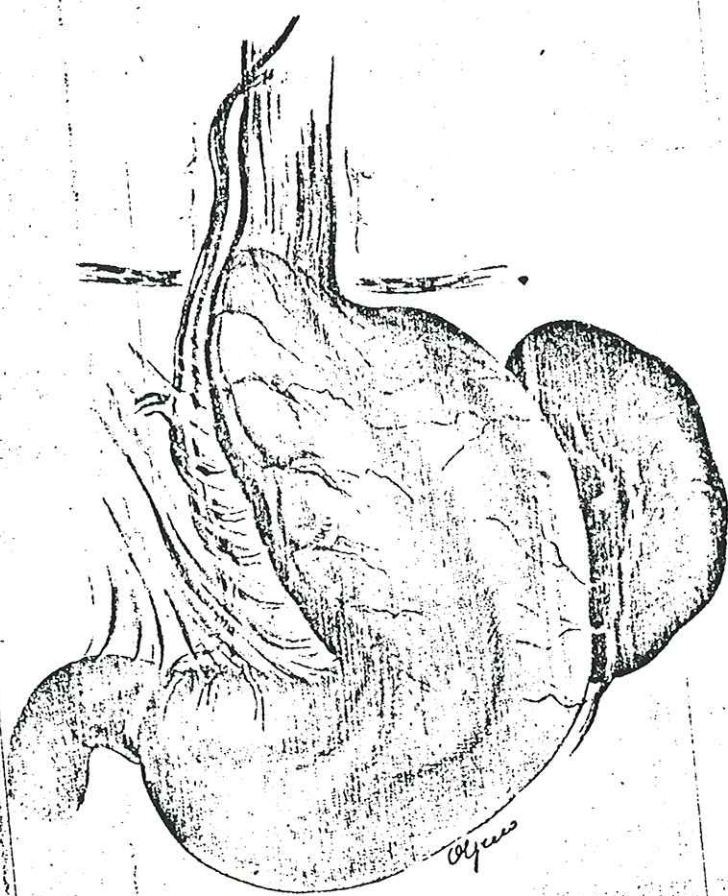


Fig. 9 - Giustapposizione della breccia esofago-gastrica del fondo gastrico.

Alfano

References

1. Del Guercio L.R.M., Commaraswamy R.F., Feins N.R., Wolman S.B., State D.: *Pulmonary arterio venous admixture and the hyperdynamic cardiovascular state*. *Surgery*, 56, 57, 1964.
2. Johnson G., Dart G.H., Peters R.M., Mac Fie J.A.: *Hemodynamic changes with cirrhosis of the liver*. *Ann. Surg.*, 113, 692, 1966.
3. Siegel J.H., Grenspan H., Cohn J.D., Del Guercio L.R.M.: *The prognostic implication of attend physiology in operation for portal hypertension*. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 126, 249, 1968.
4. Siegel J.H., Greenspan J., Cohn J.D., Del Guercio L.R.M.: *A bedside computer and physiologic nomograms: guides to the management of the patient in shock*. *Arch. Surg.*, 97, 480, 1968.
5. Fischer J.E., Baldessarini R.J.: *False neurotransmitters and hepatic failure*. *Lancet*, 2, 75, 1971.
6. Fischer J.E., Rosen H.M., Ebeid A.M.: *The role of plasma amino acid in hepatic encephalopathy*. *Surgery*, 78, 276, 1975.