

# Rassegne

## Alterazioni morfofunzionali del sistema cardiovascolare in pazienti con cirrosi epatica

Federico Piscione, Vincenzo Manganiello, Orazio Viola, Massimo Chiariello

*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

*Key words:*

ACE-inhibitors;  
Cardiomyopathies;  
Hepatic disease;  
Nitrates; Pulmonary  
hypertension.

During liver cirrhosis many important changes occur in the cardiovascular system and these abnormalities appear more evident as portal hypertension and liver dysfunction progress. The cirrhotic heart develops a series of structural and functional abnormalities consisting in diastolic dysfunction and reduced myocardial reactivity during exercise, likely due to a diminished myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor function. Nevertheless, the peculiarity of the cardiovascular involvement during liver cirrhosis is represented by a progressive development of a hyperdynamic circulation that seems to be due to portal hypertension rather than to liver insufficiency. In fact, it has been hypothesized that this syndrome arises from the venous portal bed and is primarily determined by an increase in blood volume that leads to an enhanced cardiac output. Later, as liver cirrhosis progresses, new important pathogenetic elements occur and lead to a reduction in peripheral vascular resistances and to the full clinical expression of hyperdynamic circulation. The pathogenesis of hyperdynamic circulation is very interesting for scientific research because of the complex and still in part unknown origin. In addition, this syndrome has an important clinical meaning for its severely adverse prognostic value and it represents the pathogenetic background for a number of severe complications of advanced liver cirrhosis.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 85-95)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 18 luglio  
2002; nuova stesura il 3  
gennaio 2003; accettato il  
7 gennaio 2003.

*Per la corrispondenza:*

Prof. Federico Piscione

*Cattedra di Cardiologia  
Università degli Studi  
"Federico II"*

*Via S. Pansini, 5  
80131 Napoli*

*E-mail:  
piscione@unina.it*

### Introduzione

La compromissione dell'apparato cardiocircolatorio in corso di cirrosi epatica rappresenta un'evenienza frequente, che è spesso presente in forma subclinica nello stadio iniziale (preascitico) della malattia e a volte sottostimata o non riconosciuta dallo stesso clinico. Tuttavia negli ultimi anni le è stata attribuita un'importanza sempre crescente sia per il ruolo cruciale che gioca nel determinismo delle complicanze più temibili della cirrosi epatica che per la capacità di influenzare sensibilmente la prognosi dei pazienti che ne presentano i segni peculiari in modo conclamato. La presenza di alterazioni istologiche a carico del miocardio dei pazienti cirrotici sono note da oltre 50 anni, così come l'associazione tra cirrosi epatica e "circolazione iperdinamica" è stata descritta per la prima volta da Kowalski e Abelman<sup>1</sup> nel lontano 1953; da allora sono stati condotti numerosissimi studi sia sull'animale da esperimento che sull'uomo che hanno in larga parte chiarito i meccanismi ed identificato i determinanti fondamentali della "cardiomiopatia cirrotica" e della "sindrome circolatoria iperdinamica", la cui patogenesi ap-

pare estremamente complessa e non ancora priva di lati oscuri su cui far luce.

### Patogenesi della cardiomiopatia cirrotica

L'esame istologico del cuore cirrotico evidenzia numerosi elementi caratteristici che possono in parte spiegare l'alterazione della funzione contrattile del cuore di tali pazienti; sono frequenti, infatti, reperti come l'ipertrofia del miocardio, la fibrosi, l'essudazione, la vacuolizzazione nucleare ed un'abnorme pigmentazione. Uno degli studi più completi sull'argomento è stato condotto da Lunseth et al.<sup>2</sup> negli anni '50, che esaminarono autopicamente 180 pazienti consecutivi con diagnosi di cirrosi: il 48% dei pazienti di sesso maschile ed il 24% dei pazienti di sesso femminile presentava un cuore di peso francamente superiore alla norma (> 400 g); fu riscontrata, inoltre, una maggiore entità della dilatazione dei ventricoli ed una minore consistenza del miocardio rispetto ai pazienti con cardiopatia nota.

Numerosi fattori di tipo molecolare, inoltre, sono stati via via chiamati in cau-

sa per spiegare la patogenesi della cardiomiopatia cirrotica, come ad esempio un'alterata funzione del recettore  $\beta$ -adrenergico, un'alterazione della composizione lipidica delle membrane cellulari, nonché l'intervento di fattori neuroendocrini. In particolar modo sembra essere determinante il ruolo svolto dalle anomalie funzionali del  $\beta_1$ -recettore in corso di cirrosi epatica; nel 1996 Ma et al.<sup>3</sup> hanno dimostrato l'importanza di tale fattore in un modello sperimentale di cirrosi epatica ottenuto mediante legatura del dotto biliare nei ratti: a questi animali veniva dunque asportato il cuore, isolato un muscolo papillare del ventricolo sinistro e valutata la contrattilità in risposta all'isoproterenolo; la risposta contrattile del cuore proveniente dai ratti cirrotici risultava significativamente inferiore se confrontata con quella dei ratti sani di controllo. Nello stesso studio gli autori dimostravano, inoltre, la riduzione dei livelli di AMP ciclico generati da membrane cellulari cardiache provenienti da ratti cirrotici, sia in condizioni basali che dopo stimolazione con isoproterenolo, e la riduzione significativa dell'espressione della subunità  $\alpha$  della proteina G rispetto ai controlli, sottolineando così le anomalie della funzione di "signaling" del  $\beta$ -recettore. Tra l'altro, Gerbes et al.<sup>4</sup> hanno dimostrato per primi una riduzione significativa dei  $\beta$ -recettori nei linfociti di pazienti affetti da cirrosi epatica in fase di scompenso ascitico. Dato che la densità del recettore  $\beta$  sulla membrana linfocitaria è correlata positivamente alla densità del recettore stesso sulla superficie dei miocardiociti ed alla loro funzione contrattile, è stato ipotizzato che tale dato possa rispecchiare una down-regulation dei  $\beta$ -adrenocettori verosimilmente indotta dagli elevati livelli plasmatici di norepinefrina<sup>5,6</sup>.

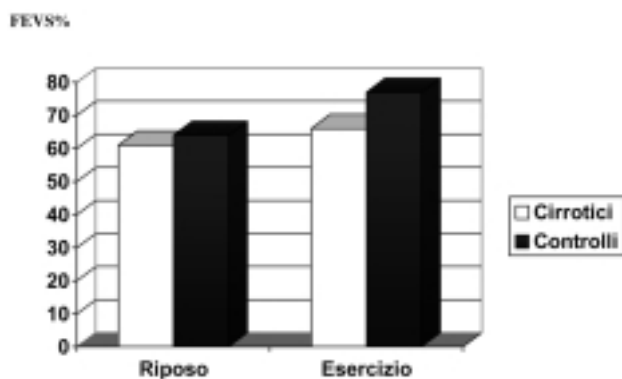
Non meno importante appare il ruolo di composti potenzialmente tossici quali endotossine e citochine riversate in circolo attraverso gli shunt portosistemici o inadeguatamente inattivate dal fegato<sup>7</sup>, che sono in grado di svolgere un'azione inibitoria diretta sulla contrattilità miocardica ed influenzare, direttamente o indirettamente, il tono vascolare. Infine, recenti evidenze sperimentali pongono l'accento sul ruolo della ridotta fluidità delle membrane cellulari in corso di cirrosi epatica. È stato dimostrato, infatti, che la ridotta funzione del  $\beta$ -recettore è legata a modificazioni del microambiente in cui si trova incorporato, e che tale alterazione è tale da comportare una riduzione fino al 40% della produzione di AMP ciclico indotta dall'isoproterenolo<sup>8</sup>; tale fenomeno regredisce completamente incubando le cellule con analoghi di acidi grassi in grado di restituire fluidità alle membrane<sup>8</sup>.

### Alterazioni funzionali del cuore cirrotico

Gli eventi innanzi descritti possono in parte spiegare le alterazioni della performance cardiaca e le anomalie sia strutturali che funzionali rinvenibili nel cuore

cirrotico. Pozzi et al.<sup>9</sup> hanno dimostrato che la cirrosi epatica in stadio avanzato è associata ad una significativa disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e ad un incremento dello spessore della parete miocardica posteriore e del setto interventricolare. Tali affermazioni sono testimoniate dai rilievi ecocardiografici che hanno messo in evidenza alterazioni del pattern di riempimento transmitralico (cospicuo aumento della velocità dell'onda A, ridotto rapporto E/A, significativo aumento del tempo di decelerazione dell'onda E), significativo aumento dei diametri cavitari atriali e ventricolari e degli spessori parietali in confronto a soggetti sani di controllo<sup>10</sup>.

Le alterazioni funzionali del cuore cirrotico sono state estesamente indagate da Bernardi et al.<sup>11</sup>, che hanno valutato la risposta cardiovascolare all'attivazione simpato-adrenergica ottenuta mediante esercizio muscolare isometrico in un gruppo di pazienti con cirrosi ed in un gruppo di controllo utilizzando il calcolo degli intervalli sistolici, parametro estremamente attendibile per valutare la performance ventricolare e validato da studi che prevedono l'impiego del cateterismo cardiaco. Il rapporto tra il periodo di pre-eiezione ed il tempo di eiezione ventricolare si riduce, in condizioni normali, in conseguenza della riduzione del valore del periodo di pre-eiezione; questo studio, invece, ha dimostrato che il rapporto tra periodo di pre-eiezione, tempo di contrazione isometrica, sistole elettromeccanica, ritardo elettromeccanico ed il tempo di eiezione ventricolare era significativamente prolungato nei pazienti cirrotici rispetto ai controlli, suggerendo fortemente che le anomalie della contrattilità miocardica in risposta a stimoli simpato-adrenergici osservate nei pazienti cirrotici sono essenzialmente dovute ad un alterato accoppiamento elettromeccanico. Tra l'altro, l'esistenza di dissincronia elettromeccanica nel cuore dei pazienti cirrotici è stata recentemente confermata da Henriksen et al.<sup>12</sup> che, oltre ad aver ritrovato una relazione tra il prolungamento dell'intervallo QTc e la severità della disfunzione epatica e circolatoria sistemica, hanno altresì dimostrato alterazioni a carico del rapporto eccitazione-contrazione con dissociazione tra la funzione elettrica e quella meccanica. In un altro studio, condotto da Kelbaek et al.<sup>13</sup>, veniva valutata la frazione di eiezione con metodica radionuclidica sia a riposo che dopo esercizio fisico in un gruppo di pazienti cirrotici ed in un gruppo di volontari sani di controllo: non venivano riscontrate differenze significative nei due gruppi per quanto riguarda il valore di frazione di eiezione a riposo, mentre durante esercizio la stessa incrementava mediamente solo del 6% nei pazienti con cirrosi in confronto al valore medio del 14% registrato nei soggetti di controllo (Fig. 1). I risultati di questi studi suggeriscono, quindi, che buona parte dei pazienti con cirrosi epatica (> 50%) in assenza di sintomi e segni di compromissione cardiaca a riposo, può essere affetta da una cardiomiopatia preclinica o latente che si rende manife-



**Figura 1.** Frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) calcolata con metodica radionuclidica in un gruppo di pazienti cirrotici ed in un gruppo di soggetti sani di controllo sia a riposo che sotto sforzo. In condizioni basali non ci sono differenze significative tra i due gruppi, ma durante esercizio fisico risulta evidente lo scarso incremento della FEVS dei pazienti cirrotici rispetto ai controlli (6 vs 14%,  $p < 0.05$ ). Da Kelbaek et al.<sup>13</sup>, modificata.

sta, almeno inizialmente, solo durante stress fisici e che si estrinseca come disfunzione miocardica sistodiastolica e con alterazioni dell'accoppiamento elettromeccanico della contrazione.

### Patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica negli stadi precoci della cirrosi

L'elemento caratteristico e predominante nel quadro di un interessamento dell'apparato cardiocircolatorio in corso di cirrosi epatica è rappresentato dallo sviluppo progressivo di profonde alterazioni dell'emodinamica sistemica che nel loro complesso prendono il nome di "sindrome circolatoria iperdinamica". Tale sindrome è rinvenibile in un'alta percentuale (fino al 70%) dei pazienti con cirrosi epatica in stadio avanzato e si esprime, sul piano clinico, con ipotensione arteriosa, ampia pressione differenziale, vasodilatazione periferica, tachicardia, aumento della gittata cardiaca a riposo, estremità calde e subcianotiche<sup>14</sup>.

A lungo si è ritenuto che l'evento primitivo fosse rappresentato da una caduta delle resistenze periferiche con conseguente riduzione della volemia efficace<sup>15</sup> tale da provocare un aumento compensatorio della gittata cardiaca attraverso un incremento sia della gittata sistolica che della frequenza. Negli ultimi anni sono emerse però numerose evidenze sperimentali che hanno messo in discussione la sequenza di eventi prima descritta. È verosimile, infatti, che fattori diversi entrino in gioco nelle fasi precoci e nelle fasi tardive della cirrosi epatica, e che la vasodilatazione periferica, precedentemente invocata come *primum movens* dello stato circolatorio iperdinamico, svolga un ruolo più determinante negli stadi avanzati della cirrosi, intervenendo, negli stadi iniziali, soprattutto fattori di altro ordine. Sembra, infatti, che lo stato circolatorio iperdinamico abbia primitivamente origine dal letto venoso splanchnico come conse-

guenza dell'ipertensione portale sviluppatasi in seguito alla distorsione dell'architettura epatica e alla formazione o all'apertura di shunt artero-venosi o veno-venosi<sup>16</sup>, e ciò è testimoniato dal fatto che una normale funzione epatica, in presenza di ipertensione portale (come ad esempio nella trombosi venosa portale o in caso di splenomegalia), non previene l'insorgenza della circolazione iperdinamica<sup>17,18</sup>.

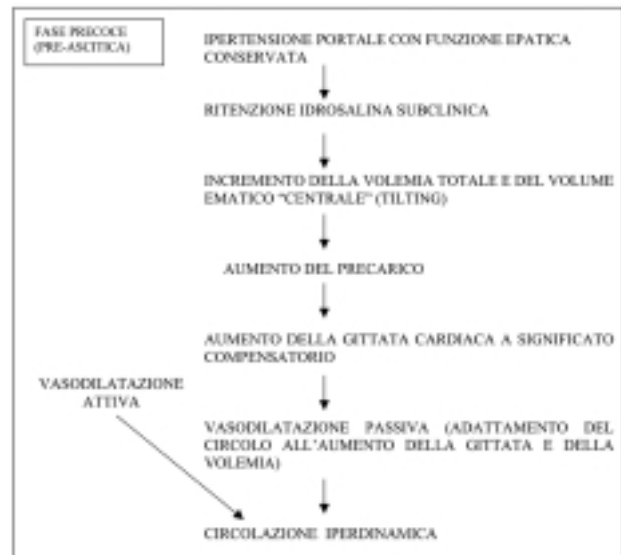
Lewis et al.<sup>19</sup> hanno dimostrato per primi che la gittata cardiaca può essere aumentata prima ancora che si renda manifesta la riduzione delle resistenze vascolari, e che tale aumento è direttamente correlato ad un incremento del precarico cardiaco dovuto ad una ritenzione idrosalina determinante un'espansione del volume ematico totale. Infatti, i pazienti con cirrosi epatica mostravano all'esame ecocardiografico un diametro ventricolare sinistro telediastolico e telesistolico significativamente aumentato rispetto ai soggetti sani di controllo e il diametro telediastolico era direttamente correlato al volume ematico totale. D'altra parte, l'incremento del diametro ventricolare telesistolico indicava con chiarezza che la diminuzione del postcarico non poteva essere in alcun modo responsabile dell'incremento della gittata cardiaca; quest'ultima mostrava, invece, una correlazione diretta lineare con il diametro ventricolare telediastolico, mentre veniva riscontrata una correlazione inversa lineare tra pressione arteriosa media e diametro ventricolare sinistro telediastolico e telesistolico. In conclusione, dunque, tali dati suggeriscono fortemente che l'espansione del volume extracellulare sia responsabile, attraverso un aumentato riempimento ventricolare diastolico, dell'incremento della gittata cardiaca a riposo osservata in corso di cirrosi.

In un recente studio sono stati esaminati, attraverso il rilievo di pressioni cardiache destre, resistenze vascolari periferiche e livelli circolanti di catecolamine, pazienti con cirrosi epatica compensata sia in condizioni basali che dopo deplezione acuta di volume ematico. Ai rilievi basali, gran parte dei pazienti arruolati nello studio mostravano i segni di un chiaro stato circolatorio iperdinamico; dopo la rimozione del 15% del volume ematico ottenuta mediante venipuntura, invece, si osservava una riduzione della gittata cardiaca e delle pressioni cardiache destre ed un aumento delle resistenze vascolari periferiche fino a valori pressoché normali. Tutti i parametri misurati ritornavano poi ai valori basali dopo infusione di sostanze colloido-osmotiche in grado di ripristinare il volume ematico circolante, sottolineando, in questo modo, che una significativa riduzione della volemia è in grado di far regredire lo stato circolatorio iperdinamico nei pazienti cirrotici in fase di compenso<sup>20</sup>.

D'altronde, una conferma ulteriore a questi risultati ci viene dall'evidenza che molti pazienti con cirrosi epatica in stadio precoce ed in assenza di segni e sintomi di alterazioni emodinamiche, sviluppano la sindrome circolatoria iperdinamica solo quando assumono la posizione supina<sup>21,22</sup>, ovvero quando il ritorno venoso

al cuore è potenziato dalla traslocazione di una determinata quota di volume ematico dal distretto splancnico, dove si trova sequestrato a causa dell'ipertensione portale. Tale fenomeno è stato evidenziato in uno studio che prevedeva la caratterizzazione dell'assetto emodinamico in un gruppo di pazienti con cirrosi compensata ed in un gruppo di controllo sia in posizione eretta che dopo 60 e 120 min dalla manovra di tilting, dimostrando chiaramente l'incremento della gittata sistolica, della frequenza cardiaca, dell'output cardiaco e dell'indice cardiaco e la diminuzione delle resistenze vascolari periferiche in risposta alla variazione di postura (Tab. I)<sup>22,23</sup>.

In definitiva, quindi, sembra che uno dei meccanismi patogenetici fondamentali della sindrome circolatoria iperdinamica negli stadi precoci della cirrosi epatica sia rappresentato dall'ipertensione portale che provocherebbe una ritenzione idrosalina inizialmente subclinica, ma poi di entità tale da provocare l'espansione del volume extracellulare. L'aumento del volume ematico "centrale" (slatentizzato, almeno inizialmente, solo con l'assunzione della posizione supina) provocherebbe l'aumento della gittata cardiaca mediante un incremento sia della gittata sistolica che della frequenza cardiaca. In tale contesto, la riduzione delle resistenze può essere in parte spiegata dalla vasodilatazione periferica, ed in parte considerata un fenomeno secondario, espressione di un adattamento passivo del letto vascolare all'aumentata gittata. Tuttavia la patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica risulta sfuggente, e la precisa sequenza degli eventi patogenetici non è stata ancora del tutto chiarita. Le esperienze su riportate rappresentano validissimi contributi alla comprensione della complessa fisiopatologia del circolo iperdinamico, ma non rispecchiano comunque l'opinione di tutta la letteratura sull'argomento. Dunque, malgrado la patogenesi del circolo iperdinamico nella fase pre-ascitica della cirrosi non sia stata ancora completamente svelata, la sequenza di eventi prima descritta può, almeno in parte, rendere conto del progressivo instaurarsi di tale sindrome nelle fasi più precoci della cirrosi epatica (Fig. 2).



**Figura 2.** Patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica nelle fasi precoci della cirrosi epatica. L'ipertensione portale provocherebbe, attraverso una ritenzione idrosalina inapparente, un aumento del volume ematico circolante e quindi del precarico cardiaco; a ciò seguirebbe l'incremento compensatorio della gittata cardiaca ed il rilassamento "passivo" dei vasi sanguigni. Questo meccanismo, in associazione ad una vasodilatazione periferica diretta, può almeno in parte spiegare l'instaurarsi del circolo iperdinamico.

### Patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica nelle fasi avanzate della cirrosi

Gli eventi ed i meccanismi patogenetici appena descritti si verificano anche nei pazienti con cirrosi in stadio avanzato<sup>22</sup>, nei quali, però, si instaurano ulteriori alterazioni che portano la sindrome circolatoria iperdinamica alla sua piena espressione clinica; esiste, infatti, una correlazione diretta tra la gravità della cirrosi epatica e l'entità delle alterazioni emodinamiche rinvenibili in tali pazienti<sup>24</sup>.

Una delle caratteristiche peculiari della compromissione cardiocircolatoria in questo stadio della cirrosi è rappresentata proprio dalla significativa caduta delle resistenze vascolari periferiche e dalla riduzione della reattività cardiovascolare agli stimoli vasoconstrictori. È

**Tabella I.** Valori dei parametri emodinamici in pazienti cirrotici ed in soggetti di controllo dopo assunzione della posizione supina.

Parametri	Posizione eretta	Posizione supina	
		60 min	120 min
Frequenza cardiaca (b/min)			
Controlli	69.1 ± 3.2	59.6 ± 2.7*	60.9 ± 2.2*
Cirrotici	69.2 ± 3.5	65.7 ± 2.4	63.8 ± 3.4*
Gittata cardiaca (l/min)			
Controlli	3.45 ± 0.17	3.95 ± 0.21*	3.81 ± 0.24
Cirrotici	3.57 ± 0.28	5.25 ± 0.37*	5.40 ± 0.36*
Resistenze periferiche (dynes/s/cm <sup>5</sup> )			
Controlli	2058 ± 67	1859 ± 158	1925 ± 139
Cirrotici	2101 ± 203	1390 ± 150*	1314 ± 141*

\* p < 0.05. Da Bernardi et al.<sup>23</sup>, modificata.

da precisare, però, che le alterazioni emodinamiche non coinvolgono uniformemente tutti i distretti vascolari, e che quindi la vasodilatazione periferica non è generalizzata, ma confinata solo ad alcune zone preferenziali. Vi è accordo unanime, infatti, sul fatto che la vasodilatazione coinvolga principalmente la circolazione splancnica<sup>25</sup> ed in minor misura quella polmonare<sup>26</sup>, e che il circolo renale sia caratterizzato, invece, da vasoconstrizione<sup>27</sup>. A tal proposito, sembra definitivamente chiarito che uno degli aspetti fondamentali della cirrosi epatica sia rappresentato dall'iporesponsività cardiovascolare a stimoli vasoconstrictori<sup>28,29</sup>. Le cause di tale anomalia sono molteplici e verosimilmente riconducibili alla presenza di numerose sostanze ad attività vasodilatatrice ed alla presenza di difetti intrinseci della parete vasale dovuti, con molta probabilità, ad anomalie post-recettoriali<sup>29</sup>. Sono stati condotti, infatti, numerosi studi su modelli animali e sull'uomo che hanno mostrato chiaramente gli effetti pressori deficitari dell'adrenalina, dell'angiotensina II, dell'endotelina-1 e di numerose altre sostanze, ed hanno suggerito come tale aspetto fosse il substrato patogenetico fondamentale nel determinismo della sindrome circolatoria iperdinamica conclamata<sup>28-32</sup>. Nel 1993 Ryan et al.<sup>31</sup> hanno condotto uno studio misurando il flusso ematico brachiale mediante pletismografia "strain-gauge" per occlusione venosa in condizioni basali e durante l'infusione di norepinefrina e angiotensina II in arteria brachiale in un gruppo di pazienti cirrotici (ad eziologia alcolica) ed in un gruppo di controllo. In condizioni basali non venivano rilevate differenze significative tra i due gruppi, ma, durante l'infusione degli agenti vasopressori, i pazienti cirrotici mostravano una risposta francamente inferiore, in termini di incremento delle resistenze vascolari, rispetto ai soggetti di controllo. Analogamente, Helmy et al.<sup>32</sup> hanno dimostrato, in tempi più recenti, che la risposta pressoria all'infusione di endotelina-1 è significativamente ridotta nei pazienti cirrotici rispetto ai soggetti sani.

D'altra parte, numerose sostanze vasodilatatrici, non adeguatamente inattivate dal fegato malfunzionante o riversate in circolo attraverso gli shunt portosistemici sono state via via incriminate, come ad esempio octopamina, prostaglandine, acido gamma-aminobutirrico, fattore di attivazione piastrinica, peptide vasoattivo, sostanza P, istamina, adenosina, sali biliari, fattore natriuretico atriale, "calcitonin gene-related peptide", fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ <sup>33-40</sup>; tuttavia, nessuna di esse è in grado di giustificare, da sola, le alterazioni emodinamiche presenti nel soggetto cirrotico. D'altra parte, per alcune di tali molecole, quali il TNF- $\alpha$  e l'ossido nitrico (NO), è stata chiaramente dimostrata l'azione cardiaca diretta inotropica negativa.

Negli ultimi anni particolare interesse hanno suscitato le ricerche volte a chiarire il ruolo dei meccanismi vasoconstrictori e vasodilatatori endotelio-dipendenti nel controllo del tono vascolare, con particolare riguardo al ruolo svolto dall'NO nella patogenesi dello stato circo-

latorio iperdinamico conclamato. Tale mediatore viene prodotto attraverso due diverse vie da due diversi enzimi biosintetici: la "NO-sintetasi inducibile" e quella "costitutiva". Sembrava verosimile, almeno inizialmente, che la sindrome circolatoria iperdinamica scaturisse dall'attivazione di entrambe le vie biosintetiche: l'attività dell'enzima costitutivo potrebbe essere potenziata da un incremento del flusso ematico di entità tale da indurre un elevato "shear stress"<sup>41</sup> (soprattutto a livello portale, dove sono stati registrati i livelli più elevati di NO<sup>42</sup>), mentre, l'esaltata attività dell'enzima inducibile si pensava potesse essere provocata dagli elevati livelli di citochine ed endotossine batteriche circolanti<sup>43</sup>. Tuttavia, studi più recenti sembrano negare un sostanziale ruolo dell'enzima NO-sintetasi inducibile nell'iperproduzione di NO riscontrata nei pazienti cirrotici<sup>44-46</sup>. Wiest et al.<sup>46</sup>, ad esempio, hanno dimostrato, mediante la traslocazione di batteri (potenti stimoli per la produzione di NO e di TNF- $\alpha$ ) in linfonodi mesenterici di ratti, l'esistenza di una stretta relazione tra traslocazione batterica, incremento dei livelli di TNF- $\alpha$  e tetraidrobiopterina ed elevati livelli circolanti di NO derivati dall'iperattività dell'enzima NO-sintetasi costitutiva. È stato inoltre dimostrato che i pazienti cirrotici mostrano un significativo incremento del rapporto nitriti/nitrati sierici (indice della generazione di NO) direttamente correlato alla gravità della cirrosi epatica e, soprattutto, correlato in modo diretto e lineare con i livelli plasmatici di endotossine<sup>43</sup>. Pizcueta et al.<sup>47</sup> hanno testato gli effetti della N-monometil-L-arginina, un potente inibitore della biosintesi dell'NO, sulla circolazione splancnica e sistemica di ratti resi cirrotici mediante tetracloruro di carbonio. La somministrazione di N-monometil-L-arginina produceva un significativo incremento delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa media, contemporaneamente ad una diminuzione della gittata cardiaca, supportando così l'ipotesi che pone l'NO in un ruolo di primaria importanza nell'ambito di tale sindrome. Analogamente, Niederberger et al.<sup>48</sup> hanno somministrato L-nitroarginina-metilestere a ratti cirrotici con ascite e sindrome circolatoria iperdinamica ottenendo la normalizzazione dei livelli di GMP ciclico (secondo messaggero dell'NO) e la normalizzazione dell'assetto emodinamico.

Anche gli studi sull'uomo sembrano confermare i risultati ottenuti sugli animali da esperimento, dimostrando un'augmentata generazione di NO mediante la determinazione della sostanza stessa o dei suoi metaboliti a livello del circolo sistemico e splancnico<sup>42</sup>, nei globuli bianchi<sup>49</sup> o nell'aria espirata<sup>50</sup>. Laffi et al.<sup>49</sup> hanno valutato l'attività dell'NO-sintetasi in polimorfonucleati e monociti isolati da pazienti cirrotici e soggetti sani di controllo, comparando i risultati ottenuti con i livelli plasmatici di endotossine e con alcuni parametri emodinamici calcolati con metodica ecocardiografica. I risultati dimostravano chiaramente un'esaltata attività dell'NO-sintetasi dei leucociti provenienti dai pazienti cirrotici (valutata mediante la capacità di tali cellule di convertire H<sup>3</sup>-arginina in H<sup>3</sup>-ci-

trullina) positivamente correlata ad elevati livelli di endotossine e all'aumento dell'indice cardiaco sottolineando, ancora una volta, l'importanza dell'attivazione della biosintesi dell'NO nei pazienti cirrotici con sindrome circolatoria iperdinamica conclamata<sup>49</sup>.

Infine, un ruolo importante pare sia svolto anche dalla neuropatia autonoma che coinvolge sia il sistema nervoso simpatico che parasimpatico<sup>51</sup> presente in gran parte dei pazienti con cirrosi epatica in stadio avanzato. Coelho et al.<sup>52</sup> hanno recentemente valutato la funzione autonoma di pazienti cirrotici e di volontari sani di controllo tramite lo studio della variabilità della frequenza cardiaca condotto con metodica ECG-Holter nelle 24 ore; i risultati indicavano chiaramente la presenza di una neuropatia autonoma, accertata da una significativa riduzione della variabilità della frequenza cardiaca nei pazienti cirrotici rispetto ai controlli, e la presenza di una correlazione diretta tra grado della disfunzione neurovegetativa e severità della malattia epatica.

I rapporti tra disautonomia ed alterazioni circolatorie sono stati tra l'altro specificamente indagati da vari autori italiani<sup>53,54</sup>. Laffi et al.<sup>53</sup> hanno studiato la "power spectral analysis" degli intervalli ECG R-R e la variabilità della pressione arteriosa in risposta alla manovra di tilting passivo in un gruppo di pazienti con cirrosi in fase ascitica. I risultati di questo studio hanno messo in evidenza un'anomala risposta autonoma al tilting derivante da un'alterazione del bilanciamento simpato-vagale con riduzione della predominanza simpatica. Trevisani et al.<sup>54</sup>, in aggiunta, hanno ritrovato una correlazione diretta tra grado di disfunzione autonoma ed indice cardiaco ed una correlazione inversa con le resistenze vascolari periferiche in un gruppo di pazienti cirrotici in stadio avanzato. La presenza di neuropatia autonoma, tra l'altro, influenza considerevolmente la durata dell'intervallo QTc, il cui prolungamento è predittore di aritmie severe e morte improvvisa. Tale argomento è stato estesamente indagato da vari autori<sup>12,55-58</sup>. Bernardi et al.<sup>55</sup>, ad esempio, hanno studiato 94 pazienti con cirrosi epatica a diversa eziologia e 37 soggetti sani di controllo, ed hanno valutato la prevalenza dell'allungamento dell'intervallo QTc, le relazioni di quest'ultimo con l'eziologia e la severità della patologia epatica, ed i possibili fattori patogenetici. I risultati di questo studio hanno messo in evidenza che il QTc era maggiore nei pazienti cirrotici rispetto ai controlli ( $440.3 \pm 3.2$  vs  $393.6 \pm 3.7$  ms,  $p < 0.001$ ) e chiaramente prolungato in 44 pazienti (46.8%) ed in solo 2 controlli (5.4%,  $p < 0.001$ ). In questo studio, la durata dell'intervallo QTc non risultava influenzata dall'eziologia della cirrosi, ma risultava direttamente correlata al Child-Pugh score, che riflette il grado di insufficienza epatica e riveste un importante valore prognostico ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ ). Inoltre, un follow-up medio a 19 mesi ha dimostrato che i pazienti con durata dell'intervallo QTc  $> 440$  ms avevano un tasso di sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai soggetti con un

QTc normale. Altri ricercatori, tuttavia, hanno rilevato un'incidenza più elevata di tale fenomeno in corso di cirrosi ad eziologia alcolica, senza riscontrare alcuna correlazione con la severità della patologia epatica. D'altra parte, gli stessi autori hanno riscontrato una significativa riduzione dell'intervallo QTc ( $449 \pm 31$  vs  $415 \pm 26$  ms,  $p < 0.001$ ) in 15 pazienti sottoposti a trapianto epatico, suggerendo fortemente la reversibilità del prolungamento del QTc dopo tale procedura<sup>58</sup>.

In ultima analisi, appare chiaro come la patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica in corso di cirrosi epatica sia complessa, influenzata da fattori molteplici ed eterogenei e non ancora priva di interrogativi irrisolti. Il meccanismo patogenetico di tale sindrome negli stadi avanzati della cirrosi si fonda sulle alterazioni emodinamiche primitivamente indotte dall'ipertensione portale che caratterizzano gli stadi precoci della malattia epatica, ma si arricchisce poi di nuovi elementi quali la disregolazione del tono vascolare, l'eccessiva produzione di NO e la neuropatia autonoma, che portano, così, la circolazione iperdinamica alla sua piena espressione clinica (Fig. 3).

### Valore prognostico della sindrome circolatoria iperdinamica

La comparsa della sindrome circolatoria iperdinamica in corso di cirrosi epatica assume un significato prognostico sfavorevole, determinando un aumento della morbilità e della mortalità dei pazienti che la sviluppano. Llach et al.<sup>59</sup> hanno identificato i fattori di rischio prognostici più significativi in pazienti cirrotici ricoverati in ambiente ospedaliero per un episodio di ascite e poi seguiti in un periodo di follow-up di  $12.8 \pm 14.2$  mesi.



**Figura 3.** Patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica nelle fasi tardive della cirrosi epatica. Nelle fasi avanzate della malattia epatica la circolazione iperdinamica raggiunge la sua piena espressione clinica: i determinanti fondamentali sono rappresentati da una ridotta reattività a vari agenti vasocostrittori, dalla vasodilatazione, indotta principalmente dall'ossido nitrico, e dalla neuropatia autonoma. La concomitanza di tali alterazioni porta, quindi, ad una drastica riduzione delle resistenze periferiche ed in ultima analisi alla circolazione iperdinamica conclamata. CGRP = calcitonin gene-related peptide; GABA = acido gamma-aminobutirrico; PAF = fattore di attivazione piastrinica; VIP = peptide vasoattivo.

Ad un'analisi multivariata, 7 variabili, tra le 38 analizzate, dimostravano un valore prognostico indipendente. Di questi predittori indipendenti di sopravvivenza, la pressione arteriosa media ed i livelli plasmatici di norepinefrina si sono dimostrati le variabili dotate del più elevato valore predittivo, seguite dall'escrezione renale di sodio e dalla velocità di filtrazione glomerulare. I risultati di questo follow-up mostravano che i pazienti con pressione arteriosa media < 82 mmHg e con livelli plasmatici di norepinefrina > 570 pg/ml avevano una probabilità di sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti con livelli di pressione arteriosa media più elevata e livelli di norepinefrina più bassi<sup>59</sup>. Ma il significato prognostico negativo dell'avvento della circolazione iperdinamica è legato anche al fatto che essa rappresenta il substrato patogenetico delle complicanze più temibili dell'insufficienza epatica, quali la sindrome epatorenale<sup>60</sup>, epatopolmonare<sup>61</sup>, e l'encefalopatia epatica<sup>62</sup>. Tra l'altro, tale sindrome pare determini un'aumentata suscettibilità dei pazienti allo shock<sup>63</sup> ed un maggiore rischio operatorio per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di derivazione portosistemica<sup>64</sup>.

### L'ipertensione portopolmonare

Inizialmente descritta da Mantz e Craige nel 1951, l'ipertensione polmonare rappresenta una complicanza ben documentata in corso di cirrosi epatica che sopravviene in associazione all'ipertensione portale, motivo per il quale tale complicanza è conosciuta come "ipertensione portopolmonare"<sup>65</sup>. Tale sindrome non ha una definizione singola o universalmente accettata; tuttavia, i criteri diagnostici più comunemente utilizzati comprendono una pressione arteriosa polmonare media > 25 mmHg a riposo, > 30 mmHg dopo esercizio fisico o pressione arteriosa polmonare sistolica > 40 mmHg, gradiente pressorio transpolmonare > 10 mmHg, incremento delle resistenze vascolari polmonari (> 120 dynes/s/cm<sup>5</sup>), presenza di ipertensione portale documentata ed esclusione di altre cause secondarie di ipertensione polmonare. I reperti istologici esaminati in corso di ipertensione portopolmonare sono indistinguibili da quelli rinvenuti in corso di ipertensione polmonare primitiva, e cioè, il letto polmonare è caratterizzato da vasocostrizione, rimodellamento ed ipertrofia della tunica media e trombosi locali<sup>66</sup>. La prevalenza di ipertensione polmonare nei pazienti cirrotici varia dallo 0.73 al 12.5%, con un incremento proporzionale al grado di disfunzione epatica<sup>67,68</sup>. La causa del sopraggiungere di tale complicanza non è stata ancora chiarita; tuttavia, la teoria maggiormente accreditata è quella che suppone il ruolo fondamentale di una sostanza umorale prodotta a livello splancnico e normalmente metabolizzata dal fegato, che, raggiungendo il circolo polmonare attraverso i collaterali portosistemici, provocherebbe le tipi-

che alterazioni riscontrate in corso di ipertensione polmonare<sup>69</sup>. Altre teorie, invece, indicano una particolare predisposizione genetica<sup>70</sup>, o emboli a partenza dai territori portali<sup>71</sup> come responsabili delle anomalie vascolari polmonari. È interessante tra l'altro notare che l'intervallo tra la prima manifestazione di ipertensione portale e la diagnosi di ipertensione polmonare è variabile dai 2 ai 15 anni<sup>66,69-72</sup>. I più comuni sintomi di presentazione dell'ipertensione polmonare sono rappresentati da dispnea, sincope, dolore toracico, astenia, emottisi, ortopnea; tra l'altro, solo il 4% dei pazienti presenta un ECG normale<sup>73</sup>. Lo sviluppo di ipertensione portopolmonare è stata per anni considerata una classica controindicazione al trapianto epatico, ma attualmente l'intervento può rappresentare un valido trattamento per questa condizione. Infatti, con il miglioramento delle tecniche anestesologiche e chirurgiche e l'uso preoperatorio di efficaci vasodilatatori polmonari (epoprostenol), molti pazienti si sono giovati del trapianto epatico, mostrando un netto miglioramento o addirittura una completa normalizzazione dell'ipertensione polmonare<sup>74,75</sup>. Tuttavia, rimane ancora da chiarire con precisione il "punto di non ritorno", cioè, quando i valori pressori si associno ad alterazioni del circolo polmonare non più reversibili dopo trapianto epatico. È infine da sottolineare che lo sviluppo di ipertensione portopolmonare peggiora notevolmente la prognosi dei pazienti con cirrosi epatica. Uno studio condotto su 49 pazienti con ipertensione portopolmonare ha riportato una sopravvivenza media di 15 mesi dopo la diagnosi, con una mortalità del 50% a 6 mesi in assenza di terapia farmacologica a base di epoprostenol; le principali cause di decesso erano imputabili ad insufficienza ventricolare destra o ad infezioni<sup>73</sup>.

### Il ruolo della terapia medica: valore dei nitrati e degli ACE-inibitori

Lo scopo della terapia medica in corso di cirrosi epatica con ipertensione portale è essenzialmente quello di contrastare la vasodilatazione generalizzata, la circolazione iperdinamica, l'espansione del volume plasmatico, l'incremento del flusso portale e di prevenire episodi di sanguinamento da varici gastroesofagee. Varie classi di farmaci sono state utilizzate allo scopo di normalizzare il flusso portale e diminuire il flusso portocollaterali, quali agenti vasocostrittori, vasopressina, nitrati,  $\beta$ -bloccanti non selettivi, somatostatina ed octeotride. A tale proposito, un'attenzione particolare meritano i nitrati e gli ACE-inibitori per la potenziale capacità di influenzare positivamente l'emodinamica sistemica in corso di cirrosi epatica. In uno studio condotto da Garcia-Pagan et al.<sup>76</sup> la somministrazione continua di isosorbide-5-mononitrato per 3 mesi ha causato una significativa riduzione della pressione portale, della pressione arteriosa e della frequen-

za cardiaca con solo una parziale tolleranza al farmaco a lungo termine. I nitrati sono in grado di diminuire la pressione portale attraverso la riduzione delle resistenze al flusso portale, riducendo il flusso diretto verso i collaterali e promuovendo il riflesso vasocostrittore splancnico. Sembra che l'aggiunta del propranololo ai nitrati sia in grado di determinare una riduzione molto più consistente del gradiente pressorio venoso epatico, sia in acuto che a lungo termine. Anche lo spironolattone è in grado di ridurre il gradiente pressorio venoso epatico, contrastando, inoltre, l'espansione del volume plasmatico; queste evidenze hanno reso auspicabile un approccio basato sulla tripla terapia<sup>77</sup>. Inoltre, in uno stadio precoce della cirrosi epatica, i nitrati potrebbero esplicare un ulteriore effetto benefico soprattutto a livello del microcircolo epatico (dal momento che la produzione deficitaria di NO a livello dei vasi intraepatici sembra essere uno dei meccanismi invocati per spiegare l'aumento delle resistenze al flusso portale negli stadi precoci della cirrosi), mentre, in uno stadio più avanzato della malattia, non è consigliabile l'uso dei nitrati in quanto potenzialmente in grado di aggravare la sindrome circolatoria iperdinamica attraverso l'espansione del letto vascolare<sup>78</sup>. D'altra parte, anche gli ACE-inibitori rappresentano una classe di farmaci largamente studiati in corso di cirrosi, dal momento che la maggior parte dei pazienti cirrotici in fase ascitica mostra un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e diverse evidenze supportano l'ipotesi che l'iperattività di tale sistema giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'ascite in corso di cirrosi epatica<sup>79</sup>. È stato infatti dimostrato che anche una singola dose da 50 mg di captopril riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di aldosterone ed incrementa il flusso plasmatico renale<sup>79</sup>. Inoltre, la somministrazione cronica di 25 mg di captopril in aggiunta alla terapia con furosemide e spironolattone incrementa la natriuresi, la diuresi nelle 24 ore, e permette la riduzione del dosaggio dei diuretici in pazienti cirrotici in fase di scompenso ascitico<sup>80</sup>. Analogamente, anche l'enalapril ha dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente l'attività sierica dell'ACE e le concentrazioni plasmatiche di aldosterone, causando, inoltre, un significativo incremento del volume urinario giornaliero e dell'escrezione di sodio, migliorando contemporaneamente anche la clearance della creatinina<sup>81</sup>. Infine, altre evidenze sperimentali hanno supportato un ruolo degli ACE-inibitori nel ridurre la pressione venosa portale e nel ridurre il rapporto tra concentrazioni di noradrenalina e dopamina plasmatiche<sup>82</sup>, anche se studi precedenti hanno negato un loro sostanziale ruolo nel ridurre la pressione portale<sup>83</sup>. In ultima analisi, sembra auspicabile l'uso degli ACE-inibitori nei pazienti cirrotici, soprattutto in fase ascitica, in quanto in grado di inibire l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, potenzialmente in grado di ridurre la pressione venosa portale e di esplicare un effetto favorevole sull'emodina-

mica sistemica e renale, tenendo ovviamente sempre sotto controllo i valori di pressione arteriosa al fine di evitare un'importante ipotensione.

## Conclusioni

Da quanto su esposto risulta chiaro che la maggior parte dei pazienti con cirrosi epatica sviluppa alterazioni più o meno evidenti a carico dell'apparato cardiovascolare che si estrinsecano negli stadi iniziali della malattia come disfunzione della fase di rilasciamento ventricolare, anomalie della contrattilità miocardica e disaccoppiamento elettromeccanico in risposta allo stress fisico e slatentizzazione del circolo iperdinamico in risposta a variazioni posturali, quest'ultimo probabilmente dovuto sia ad un aumento inapparente del volume extracellulare primitivamente indotto dall'ipertensione portale che ad una vasodilatazione periferica diretta. Successivamente, con il progredire della malattia epatica, si rende sempre più manifesta l'attivazione di vari sistemi neuroormonali, l'alterata regolazione del tono vascolare ed il prevalere di meccanismi vasodilatatori endotelio-dipendenti che conducono alla piena espressione clinica della circolazione iperdinamica e all'ipotensione arteriosa sintomatica. La patogenesi della sindrome circolatoria iperdinamica è estremamente complessa e non ancora scvera da interrogativi irrisolti, ma la fondamentale importanza che l'instaurarsi del circolo iperdinamico riveste è dovuta alla sua capacità di determinare un significativo incremento della morbilità, della mortalità e delle complicanze perioperatorie dei pazienti che ne sviluppano le tipiche alterazioni in modo conclamato.

## Riassunto

In corso di cirrosi epatica numerose ed importanti alterazioni si determinano a carico dell'apparato cardiovascolare, e tali anomalie si rendono sempre più manifeste con il progredire della disfunzione epatica e dell'ipertensione portale. Il cuore dei pazienti cirrotici va incontro ad una serie di modifiche strutturali e funzionali che si manifestano, fondamentalmente, con una disfunzione diastolica e con una ridotta reattività miocardica in risposta all'esercizio fisico, verosimilmente dovuta ad anomalie della funzione del recettore  $\beta$ -adrenergico. Tuttavia, la caratteristica peculiare dell'interessamento dell'apparato cardiovascolare in corso di cirrosi epatica è rappresentata dal progressivo sviluppo della sindrome circolatoria iperdinamica, che pare essere più una complicanza dell'ipertensione portale piuttosto che una conseguenza dell'insufficienza epatica. Tale sindrome, infatti, pare origini direttamente dal letto venoso portale e venga inizialmente determinata da un aumento del volume ematico circolante in grado di portare ad un aumento compensatorio della gittata



cardiaca. Successivamente, con il progredire della cirrosi epatica, si arricchisce di nuovi e fondamentali elementi patogenetici che conducono ad una riduzione delle resistenze periferiche e portano tale sindrome alla sua piena espressione clinica. La patogenesi del circolo iperdinamico rappresenta un terreno florido per la ricerca scientifica in virtù della sua origine complessa ed ancora in parte sconosciuta, e riveste altresì un'importanza fondamentale in quanto possiede valore prognostico severamente negativo e rappresenta il substrato patogenetico per le complicanze più temibili della cirrosi epatica avanzata.

**Parole chiave:** ACE-inibitori; Cardiomiopatie; Ipertensione polmonare; Malattia epatica; Nitroderivati.

## Bibliografia

- Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-33.
- Luneth JH, Olmstead EG, Forks G. A study of heart disease in 180 hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *Arch Intern Med* 1958; 102: 405-13.
- Ma Z, Miyamoto A, Lee S. Role of altered  $\beta$ -adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 1191-8.
- Gerbes AL, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner B. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986; 1: 1409-10.
- Ma Z, Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 2: 451-9.
- Dudley FJ, Murray DE. The sympathetic nervous system in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginés P, Rodés J, Schrier W, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Oxford: Blackwell Science, 1999: 198-219.
- Fox ES, Thomas P, Broitman SA. Hepatic mechanism for clearance and detoxification of bacterial endotoxins. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 620-7.
- Ma Z, Meddings JB, Lee S. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptors function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267 (Part 1): G87-G93.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26: 1131-7.
- Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 279-84.
- Bernardi M, Rubbioli A, Trevisani F, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12: 207-16.
- Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 513-20.
- Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54: 852-5.
- Murray FJ, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24: 358-67.
- Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 155-9.
- Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 287-98.
- Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology* 1983; 3: 550-3.
- Blendis LM, Banks DC, Ramboer C, Williams R. Splenic blood flow and splanchnic haemodynamics in blood dyscrasia and other splenomegalies. *Clin Sci* 1970; 70: 73-84.
- Lewis FW, Adair O, Rector WG Jr. Arterial vasodilatation is not the cause of increased cardiac output in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1024-9.
- Vlavianos P, Mac Mathuna P, Williams R, Westaby D. Splanchnic and systemic haemodynamic response to volume changes in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Clin Sci* 1999; 96: 475-81.
- Laffi G, Barletta G, La Villa G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in non alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 891-8.
- Bernardi M, Formalè L, Di Marco C, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995; 22: 309-18.
- Bernardi M, Di Marco C, Trevisani F, et al. The hemodynamic status of preascitic cirrhosis: an evaluation under steady-state condition and after postural change. *Hepatology* 1992; 16: 341-6.
- Fernandez-Seara J, Prieto J, Qhiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without renal failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 1304-12.
- Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984; 87: 1120-6.
- Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993; 17: 219-24.
- Laragh JH, Cannon PJ, Bentzel CJ, et al. Angiotensin II, norepinephrine and renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 1963; 42: 1179-86.
- Murray BM, Paller MS. Decreased pressor reactivity to angiotensin II in cirrhotic rats. Evidence for a post-receptor defect in angiotensin action. *Circ Res* 1985; 57: 424-31.
- Hartleb M, Moreau R, Cailmail S, Gaudin C, Lebrec D. Vascular hyporesponsiveness to endothelin-1 in rats with cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1085-93.
- Ryan J, Sudhir K, Jennings G, Esler M, Dudley F. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1167-72.
- Helmy A, Jalan R, Newby DE, Johnston NR, Hayes PC, Webb DJ. Altered peripheral vascular responses to exogenous and endogenous endothelin-1 in patients with well-compensated cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 826-31.
- Bruix J, Bosch J, Kravetz D, et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985; 88: 430-5.
- Minok GY, Mc Cannel KL. Is the hypotension in cirrhosis a GABA-mediated process? *Hepatology* 1988; 8: 73-7.
- Villamediana LM, Sanz E, Fernandez-Gallardo S, et al. Effects of platelet-activating factor antagonist BN 52021 on the hemodynamics of rats with experimental cirrhosis of the liver. *Life Sci* 1986; 39: 201-5.
- Henriksen JH, Staun-Olsen P, Borg Mogensen N, Fahrenkrug J. Circulating endogenous vasoactive intestinal

- polypeptide (VIP) in patients with uraemia and liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 211-6.
37. Hortnagl H, Singer EA, Lenz K, Kleinberger G, Lochs H. Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984; 2: 480-3.
  38. Ohkubo H, Okuda K, Iida S, et al. Role of portal and splanchnic vein shunts and impaired hepatocyte extraction in the elevated serum bile acids in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 86: 514-20.
  39. Moller S, Bendsten F, Schifter S, Henricksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 928-33.
  40. Lòpez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in pre-hepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 761-7.
  41. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1078-87.
  42. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997; 26: 75-80.
  43. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139-44.
  44. Martin PY, Xu DL, Niederberger M, et al. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1996; 270 (Part 2): F494-F499.
  45. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 411-26.
  46. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstein S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999; 104: 1223-33.
  47. Pizcueta P, Piquè JM, Fernández M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology* 1992; 103: 1909-15.
  48. Niederberger M, Martin PY, Ginès P, et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1995; 109: 1624-30.
  49. Laffi G, Foschi M, Masini E, et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1995; 22: 1666-73.
  50. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 110-3.
  51. Oliver MI, Miralles R, Rubiès-Prat J, et al. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 26: 1242-8.
  52. Coelho L, Saraiva S, Guimaraes H, Freitas D, Providencia LA. Autonomic function in chronic liver disease assessed by heart rate variability study. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 25-36.
  53. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1996; 24: 1063-7.
  54. Trevisani F, Sica G, Mainqua P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999; 30: 1387-92.
  55. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
  56. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 35: 733-8.
  57. Kempner P, Szalay F, Varadi A, et al. Prolongation of the QTc-interval reflects the severity of autonomic neuropathy in primary biliary cirrhosis and in other non-alcoholic liver diseases. *Z Gastroenterol* 1993; 31 (Suppl 2): 96-8.
  58. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, et al. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J* 1998; 39: 321-9.
  59. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7.
  60. Bataller R, Ginès P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 233-47.
  61. Larsen FS, Olsen KS, Ejlersen E, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Cerebral blood flow autoregulation and trans-cranial Doppler sonography in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 730-6.
  62. Lockwood AH, Yap EWH, Wong W. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-41.
  63. Moreau R, Lee SS, Soupison T. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol* 1988; 7: 98-105.
  64. Waxman K, Shoemaker WC. Physiologic determinants of operative survival after portocaval shunt. *Ann Surg* 1983; 197: 72-8.
  65. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-6.
  66. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-7.
  67. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 494-500.
  68. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-51.
  69. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 849-56.
  70. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-80.
  71. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1233-8.
  72. Cohen MD, Rubin LJ, Taylor WE, Cuthbert JA. Primary pulmonary hypertension: an unusual case associated with extrahepatic pulmonary hypertension. *Hepatology* 1983; 3: 588-92.
  73. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-8.
  74. Koneru B, Ahmed S, Weisse AB, Grant GP, McKim KA. Resolution of pulmonary hypertension of cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1133-5.

75. Schott R, Chaouat A, Launoy A, Pottecher T, Weitzenblum E. Improvement in pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999; 115: 1748-9.
76. Garcia-Pagan JC, Feu F, Navasa M, et al. Long-term haemodynamic effects of isosorbide-5-mononitrate in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 1990; 11: 189-95.
77. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Feu F, et al. New approaches in the pharmacologic treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 1993; 17 (Suppl 2): S41-S45.
78. Angelico M, Lionetti R. Long-acting nitrates in portal hypertension: to be or not to be? *Dig Liver Dis* 2001; 33: 205-11.
79. Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Effects of single dose of 50 mg captopril in patients with liver cirrhosis and ascites. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 767-70.
80. Van Vliet AA, Hackeng WH, Donker AJ, Meuwissen SG. Efficacy of low-dose captopril in addition to furosemide and spironolactone in patients with decompensated liver disease during blunted diuresis. *J Hepatol* 1992; 15: 40-7.
81. Ohnishi A, Murakami S, Harada M, et al. Renal and hormonal responses to repeated treatment with enalapril in non-azotemic cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 1994; 20: 223-30.
82. Ibarra FR, Afione C, Garzon D, Barontini M, Santos JC, Arizurieta E. Portal pressure, renal function and hormonal profile after acute and chronic captopril treatment in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 477-82.
83. Eriksson LS, Kagedal B, Wahren J. Effects of captopril on hepatic venous pressure and blood flow in patients with liver cirrhosis. *Am J Med* 1984; 31: 66-70.