



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

DIRETTORE: CH.MO PROF. UMBERTO CILLO

GASTROENTEROLOGIA

DIRETTORE: CH.MA PROF.SSA PATRIZIA BURRA

TESI DI LAUREA

STUDIO DELLA COAGULOPATIA DEI PAZIENTI CON CIRROSI: CONFRONTO FRA TROMBOELASTOMETRIA ROTAZIONALE (ROTEM) E *VISCOELASTIC COAGULATION MONITOR* (VCM)

Relatore: Dott. Alberto Zanetto

Correlatrice: Dott.ssa Elisa Pinto

Laureanda: Francesca Gerli

INDICE

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	7
1. INTRODUZIONE.....	8
1.1 CIRROSI EPATICA	8
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.1.2 FATTORI DI RISCHIO	10
1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE	14
1.1.4 COMPLICANZE	16
1.1.5 DIAGNOSI E FOLLOW-UP.....	27
1.1.6 SCORE DI VALUTAZIONE DELLA SEVERITÀ	29
1.1.7 TERAPIA.....	31
1.2 COAGULAZIONE DEL PAZIENTE CIRROTICO	35
1.2.1 ASSESSMENT DELLA COAGULAZIONE	37
1.2.2 POSSIBILE RUOLO DEL VCM	41
2. SCOPI DELLO STUDIO	44
3. MATERIALI E METODI.....	45
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE.....	45
3.2 RACCOLTA DATI E VALUTAZIONE CLINICA	45
3.2.1 TEST VISCOELASTICI	45
3.3 OUTCOMES CLINICI E FOLLOW-UP	47
3.4 ANALISI STATISTICA	48
4. RISULTATI.....	49
4.1 CARATTERISTICHE BASALI	49
4.2 CONCORDANZA TRA VCM E ROTEM.....	51
4.3 ASSOCIAZIONE CON I TEST COAGULATIVI CONVENZIONALI.....	54

4.4 ASSOCIAZIONE CON LA SEVERITÀ DELLA CIRROSI	56
4.5 OUTCOMES CLINICI	62
5. DISCUSSIONE.....	70
6. CONCLUSIONI.....	77
7. BIBLIOGRAFIA.....	78

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il *Rotational Thromboelastometry* (ROTEM) è un sistema in grado di fornire una valutazione globale dello stato emostatico del paziente cirrotico, sebbene l'utilizzo di attivatori esogeni potrebbe non rappresentare fedelmente le reali condizioni *in vivo*. Il *Viscoelastic Coagulation Monitor* (VCM), di contro, è un nuovo dispositivo che permette una valutazione più fedele della dinamica della coagulazione su sangue intero senza l'utilizzo di attivatori chimici.

Obiettivi: Valutare la concordanza tra ROTEM e VCM e la loro associazione con gli *outcomes* clinici in pazienti con cirrosi; valutare come ciascun test monitori i cambiamenti emostatici sulla base della severità della malattia epatica.

Metodi: Sono stati arruolati prospetticamente 110 pazienti, ricoverati presso i reparti di Gastroenterologia e Trapianto Multiviscerale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova. All'ingresso, VCM e ROTEM sono stati effettuati contestualmente. Ogni paziente è stato seguito in *follow-up* per episodi di sanguinamento, trombosi, scompenso epatico e mortalità legata all'epatopatia di base.

Risultati: La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (68,2%), con un'età mediana di 61 anni (53-68). L'eziologia più frequente di cirrosi era alcol-relata (44,5%). In termini di severità, il 16,4% dei pazienti presentava una malattia di classe Child-Pugh A, il 39,1% Child-Pugh B, il 32,7% Child-Pugh C. L'analisi inter-test ha evidenziato una correlazione da moderata a forte tra i parametri dei due metodi ($p=0,37-0,84$, $p<0,0001$). Sono state osservate progressive e significative alterazioni dei parametri del VCM, di pari passo con la severità dell'epatopatia (Child-Pugh $C>B>A$). Contrariamente a ciò, i parametri del ROTEM si sono dimostrati comparabili tra i pazienti con malattia di classe Child-Pugh A e B, risultando alterati solo in quelli con malattia di classe Child-Pugh C. Il *follow-up* mediano è stato di 11 mesi (7-13). Nessun paziente ha presentato episodi di sanguinamento o trombosi. È stata osservata un'incidenza di scompenso epatico del 27,2% e di morte epato-relata del 14,5%. Nessun parametro del VCM è risultato essere associato a scompenso e/o a morte.

Conclusioni: In una coorte prospettica di pazienti con cirrosi, il VCM, contrariamente al ROTEM, ha mostrato variazioni emostatiche più graduali, in linea

con l'aumento della severità dell'epatopatia. Tuttavia, nessuno dei due metodi si è rivelato utile nel predire episodi di scompenso o morte epato-relata. Ciò dimostra che la sola valutazione emostatica non ha utilità prognostica. Sono necessari ulteriori studi per delineare il ruolo del VCM nella gestione del paziente cirrotico.

ABSTRACT

Background: Rotational Thromboelastometry (ROTEM) offers a comprehensive evaluation of hemostasis in cirrhosis, but depending on the exogenous activators used, it may not fully replicate *in vivo* conditions. By contrast, the Viscoelastic Coagulation Monitor (VCM) is a new device that evaluates whole-blood coagulation dynamics without the use of activators.

Objectives: To assess concordance between ROTEM and VCM and their correlation with clinical outcomes in patients with cirrhosis; to assess how each test tracks hemostatic changes depending on liver disease severity.

Methods: A total of 110 cirrhotic patients were prospectively enrolled, all admitted to the Gastroenterology and Multivisceral Transplant units of Padua University Hospital. VCM and ROTEM were performed at hospitalization. The cohort underwent clinical follow-up for bleeding, thrombosis, hepatic decompensation, and liver-related mortality.

Results: Patients were mostly male (68,2%), with a median age of 61 years (53-68). Alcohol-related liver disease was the primary etiology (44,5%). 16,4% of patients were Child-Pugh A, 39,1% B, and 32,7% C. Inter-test analysis showed moderate to strong correlations between VCM and ROTEM parameters ($\rho=0,37-0,84$, $p<0,0001$). Analysis revealed progressive and significant alterations in VCM with increasing disease severity (Child-Pugh C>B>A). Conversely, ROTEM was comparable between Child-Pugh A and B patients, with significant impairment observed only in Child-Pugh C cirrhosis. The median follow-up was 11 months (7-13). No patient experienced bleeding or thrombosis. The incidence of hepatic decompensation and liver-related death was 27,2% and 14,5%, respectively. No VCM parameter was associated with decompensation or death.

Conclusions: In a prospective cohort of hospitalized patients with cirrhosis, VCM detected more stepwise changes in hemostasis that paralleled disease severity stages than ROTEM. Nevertheless, neither method could predict decompensation or liver-related death, suggesting that viscoelastic assessment alone is insufficient for prognostic stratification. Further studies are required to define VCM's utility in the management of cirrhosis.

1. INTRODUZIONE

1.1 CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica rappresenta l'esito finale di un processo infiammatorio cronico a carico del fegato, a cui fanno seguito la deposizione di tessuto fibroso e la formazione di noduli di rigenerazione. L'intero processo determina quindi lo stravolgimento del normale parenchima epatico e la riduzione della sua normale capacità funzionale, culminando in insufficienza d'organo.¹ Sotto il profilo fisiopatologico, l'attivazione di macrofagi e miofibroblasti epatici e la loro produzione di collagene a livello extracellulare rappresentano il *primum movens*, ostacolando il normale decorso sinusoidale e il normale flusso sanguigno. Al danno strutturale si somma un'alterazione della bilancia di fattori vasocostrittori e vasodilatatori che ostacola ulteriormente il deflusso sanguigno all'interno dei sinusoidi epatici, fino ad arrivare ad una condizione di ipertensione portale.²

Inizialmente la cirrosi si presenta in una fase compensata, caratterizzata da decorso asintomatico e da livelli di pressione portale al di sotto della significatività clinica. Il progredire del danno epatico e il contestuale incremento pressorio fino alla condizione di ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH) demarcano il passaggio alla fase di cirrosi scompensata, che si manifesta con quadri tipici quali ascite, sanguinamento gastrointestinale da varici, encefalopatia e ittero.³ Lo scompenso epatico costituisce uno strumento di rilievo nell'ambito della stratificazione del rischio di mortalità, in quanto è associato ad un peggioramento della prognosi del paziente. Tuttavia, la classificazione di cui sopra non tiene conto del tipo e del numero di eventi di scompenso, di conseguenza, non permette di discriminare tra i diversi sottogruppi prognostici che caratterizzano questa fase. È stata dunque proposta una differenziazione della cirrosi scompensata in casi ad esordio acuto (AD) e in casi ad esordio progressivo (NAD). L'esordio acuto (AD) è caratterizzato dalla prima insorgenza o da una recidiva di ascite di grado 2 o 3 nell'arco di meno di due settimane, dalla prima o ricorrente comparsa di encefalopatia epatica acuta in pazienti con precedenti livelli di coscienza conservati, da episodi di sanguinamento variceale acuto e da qualsiasi tipo di infezione batterica acuta. L'esordio progressivo (NAD), invece, si definisce per la graduale formazione di ascite, per il riscontro di encefalopatia epatica di grado 1 o 2 o per progressiva

comparsa di ittero in cirrosi non colestatiche.⁴ L'AD può essere considerato uno stadio intermedio tra la forma compensata o stabilmente scompensata e l'*acute-on-chronic liver failure* (ACLF), definita come una sindrome clinica caratterizzata dalla compresenza di scompenso acuto dell'epatopatia cronica sottostante e insufficienza di uno o più organi, con aumento complessivo del rischio di mortalità a breve termine.^{4,5}

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

La cirrosi epatica rientra tra le cause principali di mortalità e morbidità nei pazienti affetti da malattia epatica cronica. Nel 2019 è stata la causa del 2,4% dei decessi a livello globale, causando oltre 1,47 milioni di decessi e collocandosi all'undicesimo posto tra le cause più comuni di decesso.^{6,7} Dal punto di vista sociale, rappresenta una delle prime venti cause di riduzione di qualità della vita in termini di *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) e *Years of Life Lost* (YLLs), contribuendo rispettivamente per il 1,6% e il 2,1% del carico globale di malattia.⁸ A livello mondiale è possibile riscontrare delle differenze: in Paesi come l'Egitto, la Moldavia e la Mongolia si osserva il più elevato tasso di mortalità, mentre nei Paesi dell'Asia Centrale e nella Federazione Russa si sta assistendo ad un suo incremento. Focalizzandosi sull'Europa, la mortalità risulta in aumento nel Regno Unito, mentre registra un decremento in Francia e in Italia.⁸ Nel nostro Paese, in particolare, si stima una mortalità di 19,5 per 100.000 abitanti, rientrando tra le dieci principali cause di morte, con un'incidenza annua pari a 30-60/100.000 abitanti, per un totale di circa 26.000 nuovi casi ogni anno. La distribuzione eziologica varia da Nord a Sud: nel Settentrione, in particolare nelle regioni del Nord-Est, vi è una maggior prevalenza di forme ad eziologia alcolica; nel Meridione e nelle regioni del Centro prevalgono, invece, le forme virali.⁹ Negli Stati Uniti, la cirrosi figura come la dodicesima causa di morte, collocandosi invece alla quarta posizione nella popolazione di età compresa tra i 45 e i 64 anni.⁸

Globalmente si osserva una maggiore prevalenza della malattia nel sesso maschile; tuttavia, in Russia e in Moldavia tale rapporto risulta pressoché alla pari.⁸ Le analisi per classi d'età hanno evidenziato un picco di incidenza diverso nei due sessi: i tassi più elevati si osservano tra i 40 e i 44 anni per il sesso maschile e tra i 45 e i 49 anni per il sesso femminile, con un'incidenza più elevata dopo i 45 anni nella

popolazione femminile.⁷

Bisogna inoltre sottolineare come, nell'ultimo decennio, si è assistito a un'evoluzione nell'ambito dell'eziologia e del peso epidemiologico della cirrosi: da un lato, l'incremento della copertura vaccinale contro il virus HBV e l'introduzione dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) per il trattamento dell'infezione da HCV hanno determinato una riduzione dell'impatto della cirrosi di eziologia virale; dall'altro, l'aumentata diffusione di obesità e diabete ha condotto a un incremento della prevalenza della MASLD e della cirrosi di eziologia metabolica. Diverso è il caso della cirrosi alcol-relata: nonostante sia stato evidenziato un aumentato consumo di alcol, i relativi tassi di mortalità hanno mostrato una riduzione.⁶

1.1.2 FATTORI DI RISCHIO

Tra i principali fattori di rischio figurano le epatiti virali croniche, il consumo di alcol a rischio e i fattori metabolici, in particolare obesità e sindrome metabolica.

Epatiti virali croniche

L'epatite B cronica, nonostante negli ultimi anni le campagne vaccinali abbiano determinato un incremento del numero di soggetti vaccinati, rappresenta tuttora un importante fattore di rischio per la cirrosi epatica e, in generale, per la salute pubblica. Nel 2019 si stimava una prevalenza mondiale di circa 296 milioni di persone affette, con circa 820.000 decessi dovuti alle sue complicanze, quali cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare (HCC) e insufficienza epatica.¹⁰ In Italia, negli ultimi 50 anni, si è assistito ad una progressiva riduzione della prevalenza della forma cronica, così come dell'incidenza dell'infezione acuta. A questo importante cambiamento epidemiologico hanno contribuito diversi fattori, quali il miglioramento delle condizioni igieniche e socioeconomiche, lo screening dei donatori di sangue, l'utilizzo di aghi monouso e, come precedentemente detto, l'introduzione della vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati a partire dal 1991.¹¹ La trasmissione del virus avviene solitamente tramite contatto con sangue o fluidi corporei infetti e attraverso rapporti sessuali a rischio, ma non bisogna sottovalutare il contatto con superfici contaminate: è stato dimostrato, infatti, che il virus è in grado di sopravvivere per diverse settimane a temperatura ambiente su

superfici umide, mantenendo la sua infettività.¹² Un fenomeno particolarmente rilevante in Africa e ad ovest del Pacifico è la trasmissione verticale madre-figlio: in assenza di interventi preventivi, si registrano tassi di trasmissione del 70-90% per madri HbeAg-positive e del 10-40% per madri HbeAg-negative.¹³ Bisogna evidenziare che il rischio di cronicizzazione dell'infezione è inversamente proporzionale all'età del soggetto infetto, con un rischio elevato nel neonato (90%), intermedio nei bambini di età inferiore a 5 anni (30-50%) e basso negli adulti (5-10%).¹² Nonostante ciò, solo una percentuale variabile (15-40%) dei soggetti con epatite B cronica svilupperà cirrosi, con i rischi associati di carcinoma epatocellulare e di insufficienza epatica.¹⁴ Due aspetti di particolare importanza in ambito clinico, nel contesto dell'infezione da HBV, sono la coinfezione e la superinfezione da virus HDV, un piccolo virus difettivo che dipende dal sistema replicativo del virus HBV per produrre nuovi virioni. Ciò che deve destare preoccupazione è soprattutto la superinfezione, la quale, in più del 90% dei casi, esita in un'infezione HBV-HDV cronica associata ad una progressione più rapida verso la cirrosi, con un maggior rischio di morte epato-correlata.¹⁵

Anche il virus dell'epatite C (HCV) rappresenta una causa rilevante di malattia epatica cronica a livello globale. Secondo la World Health Organization (WHO), attualmente sono circa 58 milioni gli individui portatori di epatite C cronica, con un tasso di 1,5 milioni di infezioni annue. A differenza dell'epatite B, in cui la maggior parte dei soggetti adulti infetti va incontro a guarigione spontanea, nell'infezione da HCV circa il 55-85% dei soggetti che contraggono l'infezione acuta va incontro a cronicizzazione, con un rischio di evoluzione a fibrosi avanzata e cirrosi del 20-30% in 25-30 anni.¹⁶ Sono stati individuati diversi fattori in grado di accelerare tale progressione, quali l'età avanzata al momento dell'infezione, il sesso maschile, la steatosi epatica, il consumo di alcol e di cannabis, la compresenza di diabete mellito e la coinfezione con HBV o HIV. È stato dimostrato, inoltre, che il concomitante consumo di alcol ha un ruolo sinergico nell'avanzamento della malattia, in particolare, un consumo di alcol maggiore di 40g/die aumenta considerevolmente il rischio di cirrosi e scompenso.¹⁶ La trasmissione per via parenterale risulta preponderante, attraverso l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, trasfusioni di sangue ed emoderivati o trapianti d'organo; tuttavia, grazie all'introduzione dei test di screening sui donatori, in Europa e negli Stati Uniti si è arrivati ad una quasi totale eliminazione del rischio di trasmissione.^{17,18} A differenza

del virus HBV, si osserva un minor probabilità di trasmissione verticale madre-figlio e per via sessuale, con un rischio rispettivamente del 2-8% e del 5%.^{16,17} Infine, in ambito terapeutico, nonostante le difficoltà nella realizzazione di un vaccino efficace, l'uso dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAAs) rappresenta uno dei più grandi successi nel trattamento dell'infezione, avendo determinato un cambiamento nel panorama epidemiologico della cirrosi HCV-correlata.¹⁹

Epatopatia alcolica

Un altro importante fattore di rischio, accanto all'eziologia virale, è rappresentato dall'epatopatia alcolica (ALD). L'alcol figura tra le maggiori cause prevenibili di mortalità e morbidità epato-correlata, mantenendo il ruolo di causa primaria di malattia epatica avanzata e cirrosi.²⁰ Si stima essere la causa del 5,3% di tutte le morti a livello globale e del 5,1% del *Global Burden of Disease*, con un impatto maggiore nella fascia d'età compresa tra 15 e i 44 anni.²¹ Dal punto di vista geografico esistono importanti differenze, con il più elevato tasso di consumo alcolico e di Disturbo da Uso di Alcol (AUD) in Europa e nelle Americhe, dove l'alcol è responsabile del 60% dei casi di cirrosi; dal punto di vista epidemiologico, invece, si attesta un maggior consumo di alcol tra gli uomini rispetto alle donne.^{20,22} La frequenza e la quantità d'alcol assunta sono i due principali motori della progressione dell'epatopatia alcolica. Sebbene diversi studi sul consumo di basse dosi di alcol come fattore di rischio per la mortalità abbiano restituito risultati eterogenei per le diverse fasce di età, è chiaro come il consumo di più di 1-2 unità alcoliche (UA) sia associato ad un aumento della mortalità in maniera dose-dipendente (considerando 1 unità alcolica come 10g di etanolo puro secondo gli standard Europei).^{20,21} A tal proposito, secondo la WHO, per consumo dannoso di alcol si intende l'assunzione di più di 2 UA/die nell'uomo e di più di 1 UA/die nella donna. È stata inoltre chiarita la definizione di *binge drinking*: pratica che consiste nel consumo di oltre 5 unità alcoliche per l'uomo e 4 per la donna in un arco temporale di circa due ore e che è correlata con un'accelerata progressione della fibrosi e dello sviluppo della cirrosi in soggetti obesi o con sindrome metabolica.²⁰ L'ALD si manifesta in modo diverso, passando dalla semplice steatosi all'insorgenza di infiammazione (steatoepatite), alla fibrosi, fino ad arrivare alla cirrosi.²⁰ La steatosi epatica è una condizione reversibile se è rispettato un periodo

di astinenza di almeno 6-8 settimane. La steatoepatite e la cirrosi insorgono rispettivamente nel 25-35% e nel 8-20% dei casi. Il rischio di progressione è correlato alla quantità e alla durata dell'esposizione: è stato dimostrato, ad esempio, che il consumo di circa 40-60g/die aumenta di 6 volte il rischio rispetto ad un consumo di 20g/die nell'arco di 10-12 anni, mentre si ritiene inevitabile l'insorgenza della cirrosi in un soggetto che consuma circa 180-200g/die di alcol nell'arco di 25 anni.²¹

Epatopatia metabolica

Negli ultimi anni, i fattori metabolici hanno assunto un ruolo di spicco all'interno del panorama eziologico della cirrosi. La *Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD) è infatti diventata la causa più frequente di epatopatia cronica, interessando più del 38% della popolazione mondiale. Tale percentuale sembra destinata a crescere a causa dell'adozione sempre più frequente di regimi alimentari sbilanciati, della crescente urbanizzazione e della prevalenza sempre maggiore di obesità e diabete mellito di tipo 2, soprattutto nei Paesi ad alto reddito.²³ In Europa si osserva una distribuzione eterogenea, con una prevalenza maggiore nei Paesi occidentali (25-30% in Germania e Regno Unito) rispetto a quelli orientali (20% in Ungheria e Romania). Negli Stati Uniti, invece, si assiste ad un'epidemiologia variegata per la presenza di diverse etnie presenti sul territorio.²²

La MASLD è definita dall'eccessiva presenza di trigliceridi all'interno degli epatociti in assenza di un precedente o attivo consumo dannoso di alcol, a cui si associa la presenza di almeno uno tra i seguenti fattori di rischio cardiovascolare: sovrappeso o obesità; stadio di prediabete o presenza di diabete mellito di tipo 2; elevati livelli di trigliceridi plasmatici; livelli ridotti di colesterolo HDL; ipertensione. Dal punto di vista clinico, è caratterizzata da differenti stadi evolutivi, quali steatosi (MASL), steatoepatite (MASH), fibrosi e cirrosi, fino ad arrivare al carcinoma epatocellulare. La differenza tra lo stadio di steatosi e quello di MASH è data dalla presenza contestuale di accumuli lipidici a livello epatico e di infiammazione: il riscontro è prettamente istologico, con la presenza di *ballooning* epatocitario e infiammazione lobulare.²⁴ Non tutti i pazienti con MASLD vanno incontro a MASH, e il motivo non è ancora stato chiarito. Si ipotizza che fattori

quali alterazioni del peso corporeo e del metabolismo glucidico, alterazioni del microbioma intestinale, suscettibilità genetica e alterazioni del sistema immunitario possano contribuire. L'evoluzione a cirrosi è invece determinata dalla presenza di lipidi lipotossici e specie reattive dell'ossigeno, entrambi caratterizzanti la MASH, che stimolano l'attivazione delle cellule stellate e ne determinano la produzione di collagene a livello extracellulare. Anche in questo caso, non tutti i pazienti vanno incontro a cirrosi, con rischio di progressione del 3-5% nell'arco di 20 anni.²⁵

I diversi fattori di rischio possono coesistere, così come è stato precedentemente approfondito nell'ambito delle epatiti croniche virali. Nel contesto dell'epatopatia cronica metabolica, se accanto alla presenza dei fattori metabolici dovesse esserci un consumo attivo di alcol maggiore di 20-50g/die nella donna e 30-60g/die nell'uomo, si rientra nell'ambito della MetALD.²⁴

1.1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della cirrosi sono variegata, con importanti differenze tra la fase di compenso e quella di scompenso. Un paziente con la malattia in fase di compenso è solitamente asintomatico, talvolta con sintomatologia aspecifica a seconda dell'eziologia del danno epatico: nelle forme virali, ad esempio, può esserci un'astenia marcata; nelle forme colestatiche il paziente può avvertire prurito; nelle forme autoimmuni, invece, si può sperimentare febbre. Data l'assenza di un chiaro quadro clinico, la diagnosi avviene spesso per via accidentale, ad esempio nell'ambito di esami ematochimici di routine o di esami diagnostici eseguiti per altre patologie.⁹ Nella forma scompensata, invece, si assiste alla comparsa di segni clinici obiettabili all'esame fisico e allo sviluppo di complicanze.¹

A livello delle estremità, una delle manifestazioni più comuni è rappresentata dall'eritema palmare, con una prevalenza del 23% tra i pazienti affetti da cirrosi epatica. Si presenta come una colorazione rossastra dei palmi delle mani che scompare alla digitopressione, localizzata soprattutto a livello dell'eminanza ipotenar. È causata dagli elevati livelli di estrogeni nel sangue, la cui alterazione è giustificata dall'alterato metabolismo epatico, che induce il rilascio di ossido nitrico e determina una conseguente vasodilatazione.²⁶ Circa il 15% dei pazienti sviluppa invece l'ippocratismo digitale (*clubbing*), ovvero un'aumentata curvatura dell'unghia, sia sul piano trasversale che su quello longitudinale, affiancata da

un'ipertrofia del tessuto fibrovascolare di sostegno all'unghia e da un'iperplasia dei tessuti molli che costituiscono il polpastrello; il meccanismo fisiopatologico sottostante è rappresentato dalla dilatazione delle anastomosi arterovenose digitali, con conseguente aumento del flusso sanguigno.^{26,27} Altri reperti includono le bande di *Muehrke*, ovvero bande biancastre parallele alla lunula ungueale legate a ipoalbuminemia, e le unghie di *Terry*, tipiche della cirrosi in fase avanzata, caratterizzate da un aspetto a vetro smerigliato dell'unghia prossimale con una colorazione che varia dal rosa al marrone dell'unghia distale. Si possono inoltre osservare le contratture di *Dupuytren*, che interessano principalmente il quarto e il quinto dita, e colpiscono principalmente i maschi di età superiore a 60 anni e del Nord-Europa affetti da cirrosi alcolica.^{1,26,27}

A livello cutaneo, gli *spider* angiomi sono presenti nel 33% dei pazienti con cirrosi, soprattutto in caso di eziologia alcolica. Sono costituiti da una piccola arteriola centrale da cui si diramano a raggera diversi capillari, e si localizzano solitamente al di sopra della linea intermammillare, a livello del territorio di distribuzione della vena cava superiore.²⁸ Presentano un comportamento tipico, rappresentato dalla scomparsa alla digitopressione con successivo *refill* una volta rilasciati. La loro genesi è legata non solo all'iperestrogenismo, ma anche all'azione di sostanze quali il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e il *basic fibroblast growth factor* (bFGF).²⁶ Quando i livelli di bilirubina sierica superano i 2-2,5 mg/dL (34 mmol/L), è possibile osservare la presenza di ittero a livello cutaneo, sclerale e mucosale.²⁶ Si nota un cambiamento della colorazione cutanea in funzione dell'aumento della concentrazione di bilirubina nel sangue, che passa da un colorito giallastro a uno verdastro.²⁸

All'esame obiettivo addominale è di comune riscontro il *caput medusae*, caratterizzato da circoli collaterali superficiali disposti a raggera a partenza dall'ombelico, conseguenti direttamente all'ipertensione portale. Grazie alla palpazione, invece, si riscontrano frequentemente splenomegalia ed epatomegalia, soprattutto del lobo epatico sinistro.¹

Infine, lo squilibrio ormonale, soprattutto nell'uomo, determinato dalla ridotta funzionalità epatica, è responsabile di una varietà di manifestazioni endocrinologiche: si denota una scarsa crescita della barba, un'anomalia della crescita dei peli pubici secondo un pattern prettamente femminile, perdita della libido, atrofia testicolare, oligospermia e ginecomastia. Quest'ultima rappresenta

talvolta il primo segno di cirrosi epatica e, se manifestata tardivamente, può essere correlata a farmaci comunemente utilizzati nel trattamento della malattia epatica sottostante, come lo spironolattone. Nelle fasi terminali è comune osservare la perdita dell'apparato pilifero a livello ascellare, pubico e degli arti.²⁸

Sebbene queste manifestazioni indichino il declino della funzionalità epatica e siano principalmente presenti in fase di scompenso, il vero passaggio alla fase di cirrosi scompensata è segnato dall'instaurarsi dell'ipertensione portale, responsabile di complicanze più severe.

1.1.4 COMPLICANZE

L'ipertensione portale è considerata la causa principale dello sviluppo delle principali complicanze della cirrosi epatica. In condizioni fisiologiche, i normali valori pressori a livello portale e sovraepatico si attestano rispettivamente attorno a 7 mmHg e 3-5 mmHg, determinando un gradiente pressorio venoso epatico (HVPG) di circa 2-4 mmHg. Si definisce ipertensione portale una condizione in cui tale gradiente raggiunge un valore maggiore o uguale di 5 mmHg; si parla, invece, di ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH) quando il gradiente porta-sovraepatiche raggiunge un valore di circa 10-12 mmHg.^{9,29}

Dal punto di vista fisiopatologico, intervengono due meccanismi principali: l'aumento delle resistenze intraepatiche e l'iperafflusso portale. L'aumento delle resistenze del parenchima è determinato sia dalla deposizione di collagene, responsabile della formazione di setti fibrosi e dell'alterazione del normale decorso sinusoidale, sia dalla contrazione delle cellule stellate (o cellule di Ito) che rivestono i sinusoidi, stimolata da fattori vasocostrittori. Alla base dell'iperafflusso portale, invece, vi è la vasodilatazione arteriolare splancica, indotta da sostanze vasodilatatrici quali l'ossido nitrico, rilasciate in risposta all'aumento pressorio distrettuale.^{9,29} Tale fenomeno si colloca all'interno della sindrome circolatoria iperdinamica, caratterizzata da un incremento della gittata cardiaca. Questa è determinata da un aumento del ritorno venoso dovuto alla vasodilatazione e alla conseguente riduzione delle resistenze. Inoltre, la vasodilatazione è anche responsabile dell'instaurarsi di una ipovolemia relativa, con la conseguente attivazione di diversi meccanismi compensatori che, oltre ad essere alla base delle diverse complicanze, aggravano anche l'ipertensione portale stessa.⁹

È opportuno sottolineare nuovamente come l'instaurarsi dell'ipertensione portale, e in particolar modo della CSPH, sancisca il passaggio alla fase di scompenso, caratterizzata da un elevato rischio di complicanze maggiori quali ascite e peritonite batterica spontanea, emorragia gastrointestinale da varici, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica, coagulopatia e trombosi portale. La cirrosi figura, inoltre, tra i principali fattori di rischio dell'epatocarcinoma (HCC), di cui rappresenta una complicanza.

Ascite e peritonite batterica spontanea

Tra le varie complicanze, l'ascite rappresenta quella ad impatto maggiore, con un'incidenza annua del 5-10% nei pazienti con cirrosi compensata.³⁰ Il meccanismo fisiopatologico alla base della sua formazione vede come *primum movens* l'ipertensione portale e la vasodilatazione arteriolare splancnica che ne deriva, con conseguente sequestro di sangue a livello viscerale e inadeguato riempimento arteriolare sistemico. Il tutto esita in un'ipovolemia efficace che innesci la ritenzione di sodio e acqua a livello renale, attraverso la secrezione dell'ormone antidiuretico e l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema simpatico. Tali meccanismi non solo determinano la formazione di ascite, ma si ripercuotono anche a livello renale, esitando in una severa vasocostrizione e ipoperfusione, con un elevato rischio di sindrome epatorenale nella sua forma cronica (HRS-CKD).³¹ L'ascite predispone anche al rischio di peritonite batterica spontanea (PBS) e malnutrizione, con conseguenti sarcopenia, fragilità e disabilità.³⁰ Recenti studi hanno evidenziato un possibile ruolo dell'infiammazione sistemica, innescata dalla traslocazione batterica conseguente ad un'aumentata permeabilità intestinale data dall'ipertensione portale, che contribuisce all'instaurarsi di tali alterazioni emodinamiche e alla disfunzione d'organo.³¹

In un paziente con primo episodio di scompenso è necessario eseguire un'analisi del liquido ascitico prelevato tramite paracentesi diagnostica. L'esame è fondamentale per accertare l'eziologia cirrotica del liquido libero in addome, evidenziabile grazie ad un gradiente siero ascite dell'albumina (SAAG) pari o superiore a 1,1 g/dl, e per escludere la PBS. In merito a quest'ultima, è fondamentale eseguire anche il dosaggio delle proteine del liquido, in quanto una

concentrazione inferiore a 15 g/L rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della stessa.⁹

È possibile classificare l'ascite in tre gradi, a seconda della quantità di liquido:

- I grado (lieve), riscontrabile soltanto all'esame ecografico, con uno spessore della falda inferiore a 3 cm;
- II grado (moderata), caratterizzata da una moderata distensione simmetrica dell'addome, con ottusità mobile talvolta presente alla percussione e uno spessore compreso tra i 3 cm e i 10 cm;
- III grado (severa), riscontrabile all'ispezione per una marcata distensione addominale, per ottusità mobile alla percussione e per la presenza di ernie a livello ombelicale; lo spessore della falda ascitica è superiore ai 10 cm.³²

Tale classificazione è rilevante in termini prognostici, in quanto pazienti con ascite di II o III grado presentano una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 30%; tuttavia, non si hanno chiare evidenze per un'ascite di I grado.³⁰

Ad ogni grado corrisponde un diverso trattamento: in caso di ascite di I grado nessun trattamento è raccomandato, in quanto non sono presenti evidenze circa il suo beneficio; in pazienti con ascite di II grado, avendo un bilancio sodico positivo, è raccomandata una dieta iposodica e l'assunzione di terapia diuretica, soprattutto con antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (spironolattone o canreonato di potassio);³² in caso di ascite di III grado, invece, in aggiunta alla terapia diuretica è raccomandata l'esecuzione di paracentesi evacuative e l'infusione di albumina in prevenzione della disfunzione circolatoria post-paracentesi, mentre l'inserimento di uno shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) potrebbe essere preso in considerazione.³¹ Dal punto di vista terapeutico, è possibile suddividere l'ascite in responsiva, ricorrente o refrattaria. Quest'ultima è intesa come un'ascite non mobilizzabile o con ricorrenza precoce nonostante la terapia medica, associata ad una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di circa sei mesi. Il trattamento raccomandato prevede l'esecuzione di paracentesi evacuative associate all'infusione di albumina, la sospensione del trattamento diuretico in caso di natriuresi inferiore a 30 mmol/die e il posizionamento della TIPS. Allo stesso tempo, in virtù della scarsa prognosi, è fondamentale che i pazienti non ancora valutati per trapianto vengano inviati ad un centro trapiantologico.³³

La peritonite batterica spontanea è definita come un'infezione spontanea del liquido ascitico determinata dalla traslocazione batterica di microrganismi di origine

enterica, quali *E. Coli* o *Klebsiella*, a causa dell'aumentata permeabilità della mucosa enterica favorita dall'ipertensione portale.⁹ La sintomatologia tipica è caratterizzata da dolore addominale, dolorabilità alla palpazione, febbre, brividi e ileo paralitico, ma in un terzo dei casi il paziente può essere asintomatico o presentarsi con sintomi aspecifici quali encefalopatia epatica, shock o insufficienza renale acuta. A causa di tale variabilità, è opportuno che ogni paziente cirrotico con ascite, che va incontro ad un'ospedalizzazione non programmata, venga sottoposto ad una paracentesi diagnostica.^{32,34} La diagnosi si effettua tramite la conta dei leucociti nel liquido ascitico: in caso di riscontro positivo, con un numero di neutrofili maggiore di $250/\text{mm}^3$, si conferma il sospetto e si avvia una terapia antibiotica empirica. L'esame colturale permette l'identificazione del microrganismo responsabile dell'infezione e permette di impostare una terapia antibiotica mirata; tuttavia, non è essenziale per la diagnosi.⁹

Emorragia gastrointestinale da varici

Nel paziente cirrotico, l'emorragia da varici rappresenta la seconda complicanza più comune e la prima causa di sanguinamento, con un rischio di mortalità del 20% a 6 settimane dall'evento.¹ Alla base dell'origine delle varici vi è l'ipertensione portale, la quale induce una neoangiogenesi a livello splancnico e, di conseguenza, la formazione di circoli collaterali, per permettere al flusso sanguigno di oltrepassare il circolo epatico ostacolato dalle elevate resistenze che caratterizzano la cirrosi. Tali vasi, a causa delle pareti sottili e immature da cui sono costituiti, sono maggiormente soggetti a rottura e sanguinamento, soprattutto per valori di HVPG pari o superiori a 12 mmHg.²⁹ Le varici esofagee sono più frequenti rispetto a quelle gastriche, con una prevalenza, rispettivamente, del 50-60% (fino al 85% nei pazienti in fase scompensata) e del 20%.³⁵ In seguito alla diagnosi di cirrosi è raccomandata l'esecuzione dell'esame endoscopico per individuare e caratterizzare le varici in base alla loro dimensione, sede e presenza di segni rossi, col fine di stimarne il rischio di sanguinamento e impostare un'adeguata profilassi.³⁶

In merito alle varici esofagee, la precedente classificazione le suddivideva in piccole, medie e grandi, e considerava come fattori di rischio la presenza di segni quali i *red wale markings* (RWM) e i *cherry red spots*; attualmente, invece, le varici vengono suddivise in base al loro diametro in piccole (<5 mm) e grandi (≥ 5 mm).

Oltre al dato morfologico, viene considerato come ulteriore fattore di rischio lo score di *Child-Pugh*: a punteggi più elevati, corrisponde un maggior rischio di rottura e di mortalità.³⁶

Per caratterizzare le varici gastriche si utilizza la classificazione di Sarin, che le suddivide in varici gastroesofagee (GOV) e varici gastriche isolate (IGV): le GOV1 sono varici esofagee che si estendono oltre il cardias, fino alla piccola curvatura; le GOV2 sono varici esofagee che si estendono fino al fondo gastrico; le IGV1 sono localizzate al fondo; le IGV2 si localizzano in qualsiasi altra zona dello stomaco. Tra queste, le più frequenti sono le varici GOV1, con una prevalenza del 75%.³⁵

Le attuali linee guida ESGE indicano le giuste manovre da attuare in termini di prevenzione primaria, secondaria e trattamento in acuto dei sanguinamenti gastrointestinali da varici. Nei pazienti con epatopatia cronica avanzata è fortemente raccomandato l'uso dei beta bloccanti non selettivi (NSBB) in prevenzione primaria, preferibilmente con carvedilolo; alternativamente, nei pazienti con varici esofagee a rischio di rottura, che non possono essere trattati con gli NSBB, si ricorre alla legatura endoscopica. In prevenzione secondaria è fortemente raccomandata la combinazione di propranololo o carvedilolo con la terapia endoscopia. In acuto, i pazienti emodinamicamente stabili, in assenza di eventi cardiovascolari noti e con valori di emoglobina inferiori a 70 g/L, devono essere trasfusi fino a raggiungere un target emoglobinico di 70-90 g/L. È fortemente raccomandata la somministrazione di agenti vasoattivi, quali terlipressina, octreotide e somatostatina, nonché la profilassi antibiotica con ceftriaxone.³⁷ L'uso di tali farmaci vasoattivi si è dimostrato utile nella riduzione del rischio emorragico durante la procedura, mentre la profilassi antibiotica è in grado di ridurre il rischio di infezioni post-procedura.^{38,39} Entro 12 ore dalla presentazione dell'evento acuto deve essere avviata la valutazione endoscopica. Per emorragie di origine esofagea, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla legatura endoscopica, mentre l'esecuzione della TIPS deve essere considerata in maniera preventiva, entro 72 ore dal primo evento, in pazienti ad elevato rischio di recidiva dopo emostasi efficace. Inoltre, in caso di sanguinamento refrattario alla terapia, bisogna considerare il posizionamento della TIPS in urgenza.³⁷ I sanguinamenti da varici gastroesofagee o gastriche isolate vengono gestiti diversamente, tenendo presente che un sanguinamento originante da tali sedi presenta un rischio più elevato di mortalità:³⁸ in caso di rottura di varici GOV2 o IGV1 si predilige l'iniezione di cianoacrilato

per via endoscopica, a cui si affianca la legatura per varici di tipo GOV1.³⁷

Sindrome epatorenale

La sindrome epatorenale (HRS) rappresenta un'altra delle principali complicanze della cirrosi epatica, strettamente correlata al versamento ascitico: infatti, la sua insorgenza si verifica quasi esclusivamente nei pazienti con cirrosi scompensata e ascite.⁴⁰ È definita come una forma di insufficienza renale direttamente conseguente all'ipertensione portale, con una prevalenza del 27-53% tra i pazienti con cirrosi epatica ricoverati per complicanze ad essa associate.^{40,41}

L'attuale definizione della HRS la distingue in due forme:

- HRS-AKI (*Acute Kidney Injury*): caratterizzata da un aumento della creatininemia $\geq 0,3$ mg/dL entro 48 ore oppure da un suo incremento di 1,5 volte rispetto al valore precedente, in assenza di danno strutturale renale e shock, in pazienti con cirrosi e ascite non responsivi alla sospensione del trattamento diuretico;
- HRS-NAKI (*Non-Acute Kidney Injury*): in questa categoria, valutata sulla base della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), rientrano le forme di sindrome epatorenale che non possono essere incluse nella categoria precedente. È ulteriormente suddivisa in HRS-AKD (*Acute Kidney Disease*) e HRS-CKD (*Chronic Kidney Disease*), a seconda che i valori di eGFR <60 mL/min/1.73 m² persistano per meno o più di tre mesi.⁴²

A livello fisiopatologico, la riduzione della volemia efficace caratteristica dell'ipertensione portale induce l'attivazione dei sistemi vasocostrittori, quali il sistema RAAS, il sistema simpatico e il rilascio dell'ormone ADH, i quali, agendo anche a livello vasale renale, ne determinano una disfunzione. Nelle prime fasi dell'epatopatia, il sistema renale è ancora in grado di compensare tale alterazione attraverso il rilascio di molecole vasodilatatrici, come le prostaglandine; tuttavia, col progredire della malattia e con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la pressione glomerolare precipita, esitando in insufficienza renale. È stato dimostrato un possibile ruolo dell'infiammazione sistemica nella progressione della sindrome epatorenale: è stato evidenziato come il rischio di insufficienza epatica e mortalità sia strettamente correlato con l'estensione dell'infiammazione sistemica al momento della diagnosi.⁴¹

A livello terapeutico, i pazienti affetti da HRS-AKI vengono trattati con una combinazione di farmaci vasocostrittori (principalmente la terlipressina) e albumina. La terlipressina agisce contrastando la vasodilatazione arteriolare splanchnica, la quale figura come causa principale dell'alterato funzionamento renale. L'albumina, invece, potenzia tale effetto vasocostrittore e incrementa la contrattilità cardiaca e la gittata. In caso di mancata risposta al trattamento farmacologico, è possibile ricorrere alla terapia renale sostitutiva (RRT), preferibilmente continuativa; tuttavia, poiché i pazienti sottoposti a RRT presentano una scarsa prognosi, con un tasso di mortalità superiore all'80% a 3-6 mesi, è preferibile utilizzare la dialisi come terapia *ponte* in attesa del trapianto di fegato, il quale rappresenta il trattamento legato a una miglior qualità della vita.⁴⁰

Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica (HE) è definita come una sindrome caratterizzata da manifestazioni neurologiche e psichiatriche, con uno spettro sintomatologico che varia da alterazioni subcliniche fino al coma. È causata dall'insufficienza epatica acuta o cronica, di cui è una complicanza, e/o dalla presenza di shunt porto-sistemici. Dal punto di vista clinico, il paziente può presentare cambiamenti della personalità, dello stato di coscienza, del ritmo sonno-veglia e della funzione motoria e cognitiva.⁴³ È possibile suddividere tale sindrome in due grandi categorie: HE occulto, con cui si intende la presenza di alterazioni cognitive senza disorientamento o asterissi; HE manifesta, con cui si intende il quadro sintomatologico caratterizzato da confusione, alterazione dello stato di coscienza e coma.⁴⁴

A livello epidemiologico, si è stimato che circa il 30-45% dei pazienti con cirrosi andrà incontro a encefalopatia epatica *overt* nel corso della loro vita, mentre l'80% riceverà diagnosi di encefalopatia *covert* tramite l'ausilio di test cognitivi.⁴⁴ Si è dimostrata particolarmente frequente tra i pazienti sottoposti a interventi di shunt portosistemici chirurgici o angiografici per intervenire sulle complicanze dell'ipertensione portale, con una prevalenza del 50%.⁹

Si può ulteriormente classificare l'HE in base al tipo, al grado di severità, al decorso temporale o alla modalità d'insorgenza. Per quanto concerne il tipo, si parla di HE di tipo A (da insufficienza epatica acuta), tipo B (da shunt porto-sistemici non

correlati ad epatopatia), tipo C (da cirrosi epatica con o senza shunt porto-sistemici).⁴⁴ In merito al grado di severità, si utilizzano i criteri di West Haven (WHC):

- Grado 0 (*minimal*): assenza di anormalità a livello clinico, con evidenza di lievi alterazioni ai test specifici;
- Grado 1: lieve riduzione dello stato di coscienza e dei livelli di attenzione, alterazioni del ritmo sonno-veglia, ansia e/o agitazione e lievi difficoltà nell'esecuzione di calcoli matematici,
- Grado 2: letargia o apatia, disorientamento nel tempo, cambiamenti della personalità e del comportamento con atteggiamenti inappropriati;
- Grado 3: sonnolenza responsiva agli stimoli dolorosi, disorientamento nel tempo e nello spazio, evidente confusione e comportamenti inappropriati;
- Grado 4: paziente non responsivo agli stimoli dolorosi, coma.⁴⁵

In riferimento al sistema precedente, il termine *covert* racchiude i gradi 0-1 secondo l'WHC, mentre l'*overt* include i gradi 2-4. Dal punto di vista temporale, si parla di HE episodica (con un episodio in 6 mesi), ricorrente (almeno due episodi in 6 mesi) o persistente (alterazioni comportamentali sempre presenti). Infine, si suddivide l'encefalopatia epatica in base alla modalità di insorgenza in spontanea o indotta da fattori precipitanti.⁴⁵ Tra questi, figurano soprattutto le infezioni, i sanguinamenti gastrointestinali, l'eccesso di diuretici, la stipsi, gli squilibri elettrolitici, l'uso di benzodiazepine, la disidratazione e l'assunzione di alimenti che deviano dal regime alimentare impostato.⁴³

Il principale determinante di tale sindrome è l'ammoniaca, prodotta principalmente a livello intestinale ed eliminata dal fegato. A causa della formazione degli shunt porto-sistemici, che permettono al flusso sanguigno di bypassare le elevate resistenze epatiche, il fegato non riesce a esercitare la sua azione detossificante nei confronti di tale sostanza, che si accumula a livello cerebrale, determinando una riduzione dell'ATP e un accumulo di cloro a livello intracellulare; di conseguenza, i neuroni si mantengono in uno stato di iperpolarizzazione. È stato evidenziato, inoltre, che l'ammoniaca è in grado di danneggiare gli astrociti, i quali svolgono un ruolo importante nel suo metabolismo, e i neuroni direttamente.⁹

La diagnosi è basata principalmente sulla dimostrazione dell'insufficienza epatica e/o degli shunt porto-sistemici, nonché sull'esclusione delle altre cause di alterazioni neurologiche e psichiatriche.⁴⁶ È fondamentale dosare l'ammoniemia, in

quanto un valore di ammonio nel sangue nel range di norma presenta un elevato valore predittivo negativo per HE e dovrebbe far pensare una diversa eziologia dei disturbi neurologici presenti. Tuttavia, i livelli di ammonio non correlano con il grado di encefalopatia del paziente cirrotico.⁴⁴

Il trattamento prevede la somministrazione di antibiotici non assorbibili, come la rifaximina, e disaccaridi non assorbibili, come il lattulosio. Si possono associare, inoltre, amminoacidi ramificati, probiotici o altri antibiotici. Mentre la profilassi primaria non è solitamente raccomandata, è fondamentale impostare una profilassi secondaria: in seguito all'insorgenza di un primo episodio di HE, infatti, la probabilità di recidiva aumenta. È opportuno, di conseguenza, somministrare disaccaridi non assorbibili, quali lattulosio o lattitolo. Nel contesto di encefalopatie epatiche altamente ricorrenti o persistenti, l'unica soluzione terapeutica definitiva è rappresentata dal trapianto di fegato.⁴⁶

Coagulopatia e trombosi venosa portale

La cirrosi epatica è caratterizzata da un'alterazione del normale equilibrio emostatico, conseguente alla diminuzione della sintesi dei fattori procoagulanti e anticoagulanti. Si instaura così un nuovo rapporto precario tra due tipi di proteine diversi, mantenuto in equilibrio da meccanismi di compenso. La propensione a complicanze trombotiche o emorragiche varia tra i pazienti: alcuni presentano una tendenza procoagulante, mentre altri sono più inclini al sanguinamento. Anche all'interno dello stesso paziente, questa tendenza può modificarsi con il progredire dell'epatopatia.⁹

La trombosi venosa portale (PVT) rientra tra le complicanze direttamente correlate alla coagulopatia. La sua prevalenza varia progressivamente con la severità della cirrosi: si attesta al 10% nei pazienti con malattia compensata, sale fino al 17% nei pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh B/C, e raggiunge il 26% nei pazienti in lista per trapianto di fegato. Al di là delle alterazioni emostatiche precedentemente descritte, nella fisiopatogenesi della PVT intervengono anche le alterazioni della parete vasale e, soprattutto, la riduzione del flusso venoso.⁴⁷ Nel paziente cirrotico, il danno endoteliale può essere una diretta conseguenza di infezioni (come la peritonite batterica spontanea), di procedure (quali la scleroterapia per il trattamento delle varici, la resezione epatica e il posizionamento di TIPS) o dell'invasione

vasale da epatocarcinoma (HCC). Clinicamente, la PVT può presentarsi in forma acuta o cronica, con manifestazioni sintomatiche più frequenti nella forma acuta. Quest'ultima si presenta tipicamente con dolore addominale, diarrea non sanguinolenta e ileo paralitico; la forma cronica è solitamente asintomatica e viene individuata tramite tecniche di imaging eseguite per lo screening dell'HCC.⁴⁸ La storia naturale della PVT cirrotica prevede una ricanalizzazione spontanea nel 12% dei casi, mentre il 48% dei pazienti presenta progressione. L'evoluzione di tale condizione, soprattutto in caso di occlusione completa e di scarso compenso da parte dei circoli collaterali, può accelerare la progressione della cirrosi tramite l'ulteriore incremento delle resistenze al flusso e, di conseguenza, dell'ipertensione portale.⁴⁷ La diagnosi prevede l'uso dell'ecocolordoppler, che deve essere affiancata da Angio-TC o Angio-RM per confermare la diagnosi, studiare l'estensione dell'occlusione e valutare la natura del trombo (benigna o maligna). Il trattamento prevede una ricanalizzazione urgente in caso di ischemia intestinale; in assenza di complicanze acute, in caso di trombosi recente, si procede con l'osservazione tramite imaging o con l'uso di anticoagulanti (antagonisti della vitamina K, anticoagulanti orali o eparina a basso peso molecolare), a seconda che il trombo si estenda per meno o più del 50% della vena porta o degli altri vasi mesenterici. La terapia anticoagulante non è raccomandata per PVT croniche che hanno determinato una completa occlusione della vena porta con trasformazione cavernomatosa.⁴⁹

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC) si classifica al sesto posto tra i tumori più frequenti a livello mondiale e rappresenta la forma più comune di tumore del fegato (90% dei casi). L'incidenza e il numero di morti hanno subito un incremento negli ultimi vent'anni, raggiungendo rispettivamente il 53,7% e il 48%, con una prevalenza maggiore nei Paesi dell'Africa e dell'ovest del Pacifico. La patologia presenta un picco di incidenza attorno ai 60 anni e colpisce prevalentemente il sesso maschile, con l'eccezione per le forme a eziologia metabolica, che mostrano una distribuzione più rilevante nel sesso femminile.⁵⁰ La cirrosi rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC, essendo associata ad oltre il 90% delle diagnosi, soprattutto nel contesto di epatopatie croniche di origine virale.⁵¹ Tra le

cause più frequenti, oltre alle già citate epatopatie croniche da HBV e HCV, rientrano l'epatopatia alcolica (ALD) e la MASLD, con una minoranza di casi dovuti a emocromatosi, sindrome di Wilson, epatiti autoimmuni, colangite sclerosante primitiva, colangite biliare primitiva ed esposizione alle aflatossine.⁵⁰

Ad oggi, l'eziologia del carcinoma epatocellulare, così come quella della cirrosi, sta subendo dei cambiamenti: grazie all'introduzione della vaccinazione obbligatoria contro HBV e all'uso dei nuovi antivirali ad azione diretta (DAAs) per il trattamento delle infezioni da HCV, si sta assistendo a un incremento delle forme legate al consumo di alcol a rischio e alla sindrome metabolica.⁵¹

Fenotipicamente, può presentarsi in tre diverse forme: unifocale, multifocale o diffusamente infiltrante. In caso di HCC su fegato cirrotico, la neoplasia origina tipicamente dalla trasformazione maligna dei noduli rigenerativi in noduli displastici.⁵²

La sintomatologia è spesso tardiva e aspecifica, includendo dolore e distensione ai quadranti superiori dell'addome, perdita di peso, febbre, iporessia e sazietà precoce, ematemesi da coagulopatia e segni e sintomi di scompenso epatico acuto.⁵³ In alcuni casi, l'esordio può essere segnato da trombosi venosa portale, che può avere natura neoplastica o essere favorita dalla coagulopatia sottostante.⁴⁸

La diagnosi si basa su tecniche di imaging quali la TC multistrato con mezzo di contrasto o la Risonanza Magnetica (RM). Nel caso di un nodulo superiore al centimetro, individuato tramite screening ecografico in un paziente cirrotico, si è in grado di fare diagnosi certa senza l'uso dell'esame istologico grazie al tipico aspetto di ipervascolarizzazione (*wash-in*) in fase arteriosa, seguita dal lavaggio del contrasto (*wash-out*) in fase portale.⁵² Nell'eventualità di mancato riscontro dell'aspetto patognomonico all'indagine radiologica, è necessario eseguire la biopsia epatica.⁵¹

A seconda dello stadio del tumore, le opzioni terapeutiche sono diverse: nel caso di un carcinoma diagnosticato precocemente si può ricorrere a resezione chirurgica, termoablazione percutanea, chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) o trapianto di fegato; tuttavia, se la diagnosi avviene in fase avanzata, si può ricorrere alla terapia sistemica con farmaci a bersaglio molecolare o con l'innovativa immunoterapia.⁵³

1.1.5 DIAGNOSI E FOLLOW-UP

La diagnosi di cirrosi epatica segue diversi step in base alla fase della malattia. Si utilizzano principalmente parametri clinici, laboratoristici e radiologici.¹

In caso di cirrosi compensata, la diagnosi avviene tipicamente per riscontro accidentale, in seguito ad approfondimenti eseguiti per chiarire la causa della piastrinopenia o di alterazioni degli indici di funzionalità epatica, oppure durante lo screening di pazienti a rischio di malattia epatica cronica. In questo contesto, l'obiettivo clinico primario è valutare la presenza e il grado di fibrosi, la presenza di ipertensione portale e chiarire l'eziologia dell'epatopatia cronica.⁵⁴

In merito alla valutazione eziologica: in caso di sospetto di epatite B o C, è opportuno ricercare nel siero l'antigene HBsAg e gli anticorpi anti-HCV; nel sospetto di una forma metabolica, che sia da consumo di alcol a rischio o da sindrome metabolica, si procede con la somministrazione di questionari di autovalutazione del consumo alcolico e con il calcolo del *Body Mass Index* (BMI), nonché con la valutazione dei parametri metabolici (glicemia, emoglobina glicata e profilo lipidico); è possibile ricorrere anche al dosaggio di transferrina, saturazione della transferrina e ferritina nel caso di una probabile forma legata ad emocromatosi, oppure a uno studio completo del profilo anticorpale nel sospetto di epatopatie autoimmuni.¹

Storicamente, la biopsia epatica è stata identificata come tecnica *gold standard* per la determinazione del grado di fibrosi e la stadiazione tramite lo *score* METAVIR, essendo anche in grado anche di predire la risposta al trattamento e di guidare il clinico nell'impostazione della sorveglianza per le complicanze.⁵⁵ Tuttavia, essendo una metodica invasiva scarsamente accettata dai pazienti, costosa e non esente da complicanze, si preferisce utilizzare test non invasivi (NITs), riservando la biopsia epatica a casi selezionati di incertezza eziologica.^{54,56} I NITs si basano su biomarcatori sierici e indagini radiologiche, i quali stimano il grado di fibrosi o la presenza di cirrosi sulla base di cut-off prestabiliti.⁵⁶ I biomarcatori sierici possono essere diretti o indiretti: mentre i primi sono molecole che derivano dal rimaneggiamento della matrice extracellulare, gli indiretti indicano la presenza di danno degli epatociti (AST) e dei colangiociti (gGT), ma anche l'alterazione della capacità di sintesi del fegato (albumina e INR) e la presenza di ipertensione portale (piastrine e gammaglobuline). Tali parametri vengono solitamente combinati per

dare origine a *score* di valutazione della fibrosi, come il *Fibrosis Score 4* (FIB-4), l'*AST-Platelet Ratio Index* (APRI) e il *NAFLD fibrosis score*.^{56,57} Tra gli esami radiologici, l'elastografia transiente controllata da vibrazioni (VCTE o FibroScan) è la metodica più diffusa. Permette di misurare la rigidità del parenchima epatico (*stiffness*), misurando la velocità con cui le *shear waves* prodotte dalla sonda stessa attraversano il parenchima epatico sovvertito, la quale assume dei valori differenti a seconda del grado di fibrosi.⁵⁶ Secondo i criteri di Baveno VII: per valori di *stiffness* inferiori a 10kPa è improbabile la presenza di fibrosi avanzata; per valori compresi tra 10kPa e 15kPa la probabilità aumenta; nel contesto di una *stiffness* di valore superiore a 15kPa, la probabilità che il paziente abbia cirrosi è elevata, con un'elevata probabilità di ipertensione portale clinicamente significativa per valori che superano i 20kPa.⁵⁸ L'ecografia standard è utilizzata come esame di primo livello per la ricerca di malattia epatica cronica avanzata e fibrosi: permette di valutare il fegato, la milza e il flusso venoso portale grazie all'impiego dell'ecocolordoppler.⁵⁶ Il fegato appare ad ecostruttura disomogenea, con margini irregolari (bozzuti), mentre il flusso venoso portale risulta ridotto o, negli stadi avanzati, epatofugo.^{55,56}

Infine, la diagnosi di cirrosi scompensata si basa sull'evidenza delle manifestazioni cliniche e delle complicanze, quali ascite ed emorragia da varici, e sulle evidenze ecografiche sopra riportate, il tutto supportato da reperti laboratoristici tipici come la piastrinopenia, la riduzione del tempo di protrombina (PT) e l'ipergammaglobulinemia.⁵⁵

Posta la diagnosi, è necessario impostare uno stretto protocollo di follow-up per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo, e le tempistiche dipendono dalla riserva funzionale del fegato. Gli esami bioumorali, volti a controllare la funzionalità epatica e renale, sono raccomandati con cadenza semestrale per i pazienti con cirrosi di classe Child-Pugh A (compensata) e ogni 3-4 mesi per i pazienti di classe B o C (scompensata).⁵⁹ La sorveglianza dell'epatocarcinoma deve essere eseguita ogni 6 mesi tramite ecografia dell'addome superiore, in associazione al dosaggio dell'alfafetoproteina, dato l'elevato rischio di degenerazione neoplastica.⁵² I pazienti con *stiffness* pari a 5-10kPa, che quindi non presentano malattia epatica cronica avanzata compensata (cACLD), possono essere valutati elastograficamente ogni due o tre anni, mentre nei soggetti con cACLD è raccomandata una valutazione annuale per monitorare l'andamento della

fibrosi.^{58,60} Secondo i criteri di Baveno VII, nei pazienti con cACLD in assenza di ipertensione portale clinicamente significativa, è raccomandato il monitoraggio annuale tramite elastografia e conta piastrinica per identificare quei pazienti che necessitano di una terapia con beta bloccanti non selettivi o dell'esecuzione di uno screening con esofagogastroduodenoscopia (EGDS).⁶⁰ L'uso dell'elastografia, in combinazione con la conta piastrinica, trova indicazione anche nella stratificazione del rischio di varici esofagee nei pazienti compensati che non possono essere trattati con i beta bloccanti non selettivi, guidando all'esecuzione dello screening endoscopico: l'endoscopia è raccomandata per valori di *stiffness* uguali o superiori a 20kPa o in caso di una conta piastrinica inferiore a $150 \times 10^9/L$; in assenza di tali criteri, si procede con monitoraggio annuale di tali parametri e programmando l'esame endoscopico solo se si dovesse verificare un aumento dei valori di rigidità epatica o una diminuzione del numero di piastrine.⁵⁸ Inoltre, non devono essere sottovalutate la valutazione dello stato nutrizionale e del peso del paziente.⁵⁹

1.1.6 SCORE DI VALUTAZIONE DELLA SEVERITÀ

La valutazione della gravità della cirrosi e la stratificazione del rischio di mortalità si basano sull'utilizzo di *score*. I due più utilizzati sono rappresentati dal Child-Pugh *score* e dal *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD).

Il Child-Pugh *score* fu ideato per la prima volta nel 1964, allo scopo di selezionare quei pazienti che avrebbero beneficiato della decompressione portale chirurgica eseguita in elezione; fu successivamente rivisto nel 1973, arrivando al sistema utilizzato attualmente.^{61,62} Si compone di 5 criteri laboratoristici e clinici: la presenza e il grado di encefalopatia; la presenza e il grado di ascite; la bilirubina; l'albumina; l'INR. Ad ogni parametro si assegna un punteggio differente a seconda del grado e, in base al valore ottenuto dalla somma di ciascuno, si ottengono tre diverse classi di severità:

- Classe A: da 5 a 6 punti, con cirrosi generalmente compensata e una buona funzionalità epatica;
- Classe B: da 7 a 9 punti, con una funzionalità epatica moderatamente alterata;
- Classe C: da 10 a 15 punti, con una funzionalità epatica gravemente compromessa.⁶³

Tale *score* permette non solo di predire il rischio di mortalità per tutte le cause, ma anche di stimare la probabilità di insorgenza delle complicanze date dalla disfunzione epatica.⁶³ In uno studio del 1987, è emerso che i pazienti con classi di Child-Pugh progressivamente più severe avevano un rischio di mortalità sempre più elevato, rispettivamente del 0%, 20% e 55%.⁶⁴ Tuttavia, questo modello presenta tre principali punti deboli. *In primis*, la valutazione dell'ascite e dell'encefalopatia epatica si basa sulla loro interpretazione all'esame obiettivo, con il conseguente problema della variabilità interindividuale tra gli esaminatori. Inoltre, il sistema a punti non permette di stratificare efficacemente i pazienti all'interno della stessa classe, includendo soggetti con gradi di funzionalità epatica sostanzialmente differenti (effetto *ceiling*). Infine, non tiene conto della funzionalità renale del soggetto.⁶⁵ Per ovviare a tali criticità, è stato messo a punto il MELD *score*.⁶³

Il MELD *score* è utilizzato come strumento prognostico per stimare la mortalità del paziente cirrotico a 3 mesi e rappresenta un importante criterio di assegnazione dell'organo donato ai pazienti in lista per trapianto di fegato, dando priorità ai pazienti con un MELD score ≥ 15 indipendentemente dalla vicinanza geografica col donatore stesso.^{65,66} Si basa su 3 parametri laboratoristici oggettivi: bilirubina, creatinina e INR sierici. Sulla base di tali valori è possibile ottenere un punteggio da 6 a 40, con un rischio di mortalità progressivamente maggiore all'aumentare del risultato ottenuto: per un MELD di 40, ad esempio, il rischio di mortalità è elevatissimo in assenza di trapianto, mentre pazienti con valori non superiori a 12 presentano un rischio molto basso.¹ Il grande vantaggio di tale strumento risiede principalmente nell'utilizzo di parametri oggettivi, nell'inclusione della funzionalità renale e nella riduzione dell'effetto *ceiling*, considerati i punti deboli della classificazione di Child-Pugh. Tuttavia, è possibile che le variazioni tra i diversi laboratori possano determinare un'oscillazione dei valori dello *score*.⁶⁵ Ultimamente, il sistema MELD è stato perfezionato con l'introduzione del MELD-Na, che integra ai parametri precedenti anche la valutazione del sodio sierico. Infatti, indipendentemente dai valori del MELD, l'iponatriemia si è dimostrata in grado di predire sensibilmente la comparsa di ascite, sindrome epatorenale e mortalità.⁶⁵ Nello specifico, pazienti con ascite persistente e iponatriemia, nonostante presentino un punteggio MELD non elevato (inferiore a 21), sono considerati ad alto rischio di mortalità. È emerso che, a bassi valori di sodio sierico, corrisponde una mortalità più elevata, con una riduzione della sopravvivenza a 3

mesi del 12% per ogni unità di sodio (mEq/L) in diminuzione.⁶⁶ Inoltre, l'impiego del MELD-Na ha dimostrato la sua superiorità nei confronti del modello classico nella stratificazione del rischio dei soggetti in lista d'attesa, permettendo di evitare circa il 7% delle morti dei pazienti cirrotici in attesa di trapianto.⁶⁵ Nonostante ciò, neanche il MELD-Na non è esente da limiti. La natriemia nel paziente cirrotico è in continuo mutamento a causa della somministrazione della terapia diuretica e dell'infusione di soluzioni ipotoniche; dunque, nemmeno tale parametro si è dimostrato totalmente oggettivo.⁶⁶

Al fine di un corretto follow-up, è opportuno ricalcolare tali *score* ogni sei mesi.⁶⁷

1.1.7 TERAPIA

La terapia della cirrosi epatica si basa sull'eliminazione delle cause della malattia tramite un trattamento eziologico, sul rallentamento della progressione della fibrosi e sulla prevenzione delle complicanze attraverso un trattamento non eziologico. In presenza di scompenso epatico, è fondamentale impostare la terapia per trattare le complicanze.

Stile di vita e terapia eziologica

Di primaria importanza è l'impostazione di un corretto stile di vita, che prevede l'astensione dal consumo di alcol e dal fumo per tutti i tipi di cirrosi, una regolare attività fisica aerobica, il mantenimento di un BMI compreso tra i 18 e i 29 kg/m² e l'assunzione di una dieta variegata e bilanciata.⁶⁰ La dieta mediterranea si è dimostrata essere la migliore grazie al ricco consumo di frutta, verdura, proteine e grassi insaturi, soprattutto per la gestione dei pazienti con cirrosi ad eziologia metabolica (MASLD). Inoltre, il consumo di pesce ricco di acidi grassi omega-3 si è rivelato utile nella regressione della steatosi epatica e nel trattamento dell'insulino-resistenza.⁶⁸ Al fine di prevenire la malnutrizione e la sarcopenia tipiche del soggetto con malattia avanzata, è raccomandata un'assunzione giornaliera di almeno 35 kcal/kg e di 1,2-1,5 g/kg di proteine. Per garantire tali target, si consiglia di assumere, nell'arco della giornata, tre pasti principali (colazione, pranzo e cena), intervallati da altrettanti spuntini a metà mattina, metà pomeriggio e dopo cena. Quest'ultimo è fondamentale per garantire un supporto all'organismo durante la notte, nell'intervallo che va dalla cena alla colazione.⁶⁹

Sempre nel contesto della MASLD, è possibile adottare una dieta *low-carbohydrates* e ridurre alimenti e bevande ricchi di carboidrati raffinati, zuccheri semplici e fruttosio, e è obbligatorio evitare l'eccessiva assunzione calorica e di grassi saturi per favorire la perdita di peso. Dal punto di vista farmacologico, l'unico trattamento approvato per la MASLD è rappresentato dal Resmetirom, che si è dimostrato utile nello stimolare la funzione mitocondriale e nel ridurre la lipogenesi epatica *de novo* e il colesterolo LDL. Non è chiaro se l'uso della vitamina E sia associato a una riduzione del grado di fibrosi; tuttavia, il suo impiego è limitato da severi effetti collaterali quali ictus emorragico e tumore alla prostata. Vi sono evidenze che il pioglitazone, invece, possa apportare miglioramenti dal punto di vista istologico. Farmaci con effetto benefico secondario sono rappresentati dalle statine, dagli agonisti del GLP1-RA e dagli inibitori di SGLT-2, i quali risultano essenziali per la gestione del rischio cardiovascolare.⁶⁸

La gestione eziologica del paziente con cirrosi alcol-relata si basa principalmente sull'astensione assoluta dalle bevande alcoliche, con il supporto di terapie farmacologiche e comportamentali. La prima prevede la somministrazione di farmaci quali il disulfiram, l'acamprosato, il naltrexone e il baclofen. Quest'ultimo si è dimostrato estremamente efficace e l'unico, tra quelli precedentemente citati, a essere sicuro dal punto di vista epatico.⁷⁰ Il disulfiram, invece, è un farmaco ad azione peculiare: in caso di assunzione di alcol, attraverso l'inibizione dell'enzima acetaldeide deidrogenasi, favorisce l'accumulo di acetaldeide nel plasma. Ciò induce la comparsa di sintomi quali nausea, vomito, tachicardia, ipotensione, sudorazione profusa e dispnea, che fungono da deterrente per un'eventuale successiva assunzione di bevande alcoliche.⁷¹ La terapia comportamentale, invece, si compone di varie strategie: la terapia di potenziamento motivazionale, la terapia cognitivo-comportamentale, il colloquio motivazionale, la terapia di supporto e la psicoeducazione. Tra questi, il colloquio motivazionale è il più utilizzato. Ha lo scopo di aumentare nel paziente la consapevolezza dei danni causati dall'alcol, delle sue conseguenze e dei rischi da esso causati, con un atteggiamento non giudicante, non conflittuale ed empatico.⁷⁰

Il trattamento della cirrosi HBV-relata prevede l'utilizzo dell'interferone peghilato o degli agenti antivirali orali (NUC), i quali si dividono in nucleosidici, come lamivudina ed entecavir, e nucleotidici, come tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e tenofovir alafenamide. L'interferone si preferisce nei casi di malattia in fase

precoce, nei soggetti giovani e nelle forme HBeAg-positive, con cicli di terapia non superiori ai 12 mesi. Nonostante un'efficacia di circa il 30-40% nei pazienti con epatite cronica HBeAg positiva e del 10-25% in quelli con epatite anti-HBe positiva, il suo impiego limitato è legato alla comparsa di effetti collaterali quali astenia, iporessia/anoressia, cefalea, mialgie e sindrome simil-influenzale. Di conseguenza, si preferisce utilizzare i NUC. Questi ultimi si utilizzano principalmente in caso di malattia avanzata o in caso di controindicazioni all'uso dell'interferone.⁷² Secondo le ultime linee guida, la terapia di prima linea è costituita da entecavir, TDF o tenofovir alafenamide: quest'ultimo, in particolare, essendo un profarmaco, si è dimostrato migliore in termini di nefrotossicità e di riduzione della densità minerale ossea.⁷³ La loro somministrazione viene mantenuta fino alla definitiva eliminazione dell'HbsAg, con una risposta di più del 90% tra i pazienti cirrotici.⁷² In caso di co-infezione o superinfezione col virus HDV, l'unico trattamento disponibile è costituito dall'interferone peghilato, anche se in alcuni Paesi europei è possibile ricorrere alla bulevirtide. Tuttavia, entrambi sono controindicati in caso di cirrosi scompensata, in cui l'unica alternativa è data dal trapianto di fegato.¹⁵

La terapia dell'infezione da HCV prevede l'utilizzo dei nuovi agenti antivirali diretti (DAAs), disponibili in Italia ormai dal 2015. Grazie a questi nuovi farmaci, utilizzati in combinazione, si è in grado di eliminare il virus in più del 95% dei pazienti trattati. Si dividono in tre diverse categorie: inibitori della polimerasi virale (diretti contro la proteina NS5B), il cui capostipite è il sofosbuvir; inibitori della proteasi HCV, quali paritaprevir e glecaprevir; inibitori della proteina NS5A, come il pibrentasvir.⁷² Ad eccezione degli inibitori delle proteasi, i DAAs possono essere utilizzati nel paziente con cirrosi scompensata, anche se in questi casi è preferibile ricorrere al trapianto d'organo.¹⁶

Terapia non eziologica

La terapia non eziologica mira alla riduzione dell'ipertensione portale al fine di prevenire lo scompenso nei pazienti con CSPH. Il farmaco di prima linea è rappresentato dal carvedilolo, un beta-bloccante non selettivo di terza generazione in grado di ridurre la pressione portale quattro volte più efficacemente rispetto al propranololo. Il suo meccanismo d'azione prevede il blocco dei recettori β -1 e β -2,

determinando rispettivamente una riduzione della frequenza cardiaca e una vasocostrizione arteriolare splancnica. Il suo principale vantaggio risiede nella sua azione inibitoria anche nei confronti dei recettori α -1, grazie alla quale si ottiene una riduzione delle resistenze vascolari intraepatiche, agendo direttamente sulle cellule stellate che rivestono i sinusoidi.⁷⁴

Nel caso di cirrosi scompensata, è opportuno impostare un trattamento mirato per ciascuna complicanza insorta, come già trattato. È già stato menzionato l'uso della TIPS in caso di ascite o sanguinamenti refrattari alla terapia. La procedura consiste nell'inserimento, attraverso un accesso transgiugulare, di uno stent metallico che collega il ramo destro della vena porta alla vena sovraepatica destra; ciò permette di ridurre drasticamente le resistenze vascolari intraepatiche e, di conseguenza, la pressione del sistema venoso portale splancnico e sinusoidale, determinando la risoluzione dei sanguinamenti variceali e dell'ascite.⁷⁵ Il trattamento di quest'ultima si basa anche sulla riduzione della stimolazione del sistema RAAS, grazie ad un aumento del ritorno venoso al cuore e ad un conseguente miglioramento dell'ipovolemia centrale. Un tale aumento del precarico, tuttavia, potrebbe slatentizzare eventuali cardiopatie o patologie polmonari sottostanti.⁷⁵ Per tale motivo, la procedura è sempre preceduta da uno studio della storia clinica del paziente, che include una valutazione cardiopolmonare, epatica, renale, ematologica e neurologica, per determinarne l'idoneità.⁷⁶ In particolare, l'esame neurologico ha l'obiettivo di escludere encefalopatia epatica attuale o pregressa, che può essere slatentizzata dall'inserimento della TIPS.⁷⁵ Le principali controindicazioni sono rappresentate da: severe alterazioni della funzionalità cardiaca; ipertensione polmonare moderata-severa; infezioni sistemiche non controllate; encefalopatia epatica severa o refrattaria; ostruzione biliare non trattata; lesioni epatiche che ostacolano l'inserimento dello stent.⁷⁶ Bisogna sottolineare come non sempre tale procedura risulti efficace. In seguito all'inserimento della TIPS, infatti, il flusso del sistema portale intraepatico si inverte e la perfusione sinusoidale risulta altamente dipendente dall'arteria epatica, la quale può dimostrarsi incapace di tale compito. Il tutto esita in insufficienza epatica progressiva.⁷⁵

Il trapianto di fegato rappresenta l'unica forma definitiva di trattamento in caso di cirrosi scompensata e sue complicanze. Le principali indicazioni includono: scompenso ascitico refrattario; HE ricorrente o refrattaria; sanguinamenti variceali

refrattari; peritonite batterica spontanea; sindrome epatorenale; sindrome epatopolmonare; prurito incoercibile; osteoporosi progressiva; episodi ricorrenti di infezioni delle vie biliari in colangite sclerosante o malattia di Caroli; insorgenza di epatocarcinoma. I pazienti vengono considerati meritevoli di trapianto sulla base di un Child-Pugh *score* $\geq$ B7 e di un MELD *score* $\geq$ 15.⁷⁷

1.2 COAGULAZIONE DEL PAZIENTE CIRROTICO

Come già accennato, la cirrosi è responsabile di diverse alterazioni del normale sistema emostatico, coinvolgendo sia l'emostasi primaria sia quella secondaria. È noto come il fegato, grazie alla sua attività di sintesi dei fattori pro e anticoagulanti, dei fattori che regolano la fibrinolisi e della trombopoietina (TPO), assuma un ruolo centrale nel mantenere in equilibrio la bilancia emostatica di un paziente sano.⁷⁸ Nel paziente con malattia epatica cronica avanzata, contrariamente a quanto ritenuto in passato, si osserva un nuovo, ma precario, equilibrio, mantenuto grazie a diversi meccanismi di compenso.⁹ Tale condizione è definita col termine di emostasi “ribilanciata”⁷⁸ (*Fig. I*).

Nel contesto dell'emostasi primaria, le alterazioni includono principalmente la trombocitopenia, le alterazioni della funzionalità piastrinica, elevati livelli del fattore di Von Willebrand (VWF) e ridotti livelli della proteina ADAMTS-13.⁷⁹ La trombocitopenia presenta una patogenesi multifattoriale. È legata a una ridotta sintesi, per via della ridotta produzione di trombopoietina (TPO) da parte del fegato o a causa di un concomitante difetto di sintesi midollare, e a un eccesso di cataresi piastrinica, dovuto principalmente all'ipersplenismo da ipertensione portale e alla presenza di anticorpi anti-piastrine.⁷⁸ L'aggregazione piastrinica appare ostacolata da una aumentata produzione di ossido nitrico e prostacicline, oltre che da elevati livelli di lipoproteine ad alta densità ricche di apolipoproteina E e di prodotti di degradazione del fibrinogeno circolanti.^{78,80} Nonostante tali condizioni facciano propendere verso una tendenza emorragica, gli elevati livelli di VWF, che regola l'adesione piastrinica all'endotelio vasale e l'aggregazione tra piastrine, sono in grado di bilanciare tale tendenza.⁸¹

La riduzione dei fattori pro e anticoagulanti, con una concomitante aumentata produzione di fattore VIII da parte dell'endotelio, è alla base delle alterazioni dell'emostasi secondaria.^{9,78} A causa del sovvertimento del parenchima epatico,

come già accennato, il fegato perde la capacità di sintetizzare i fattori procoagulanti (II, V, VII, IX, X, XI) e anticoagulanti (proteina C, proteina S, antitrombina).^{9,82} Uno studio condotto da Tripodi et al., inoltre, ha permesso di rivalutare l'ipotesi di una scarsa produzione di trombina nel paziente cirrotico: con l'aggiunta della trombomodulina al plasma di tali pazienti, si è ottenuta una generazione di trombina pari a quella dei soggetti sani.⁸³ Sulla base di tale risultato, quindi, si è giunti alla conclusione che anche l'aumentata resistenza all'azione della trombomodulina (il principale attivatore della proteina C) abbia un ruolo nel mantenere in equilibrio la bilancia emostatica, compensando il deficit dei fattori procoagulanti.⁸² Il sistema fibrinolitico risulta anch'esso ribilanciato, grazie ad un'aumentata produzione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), a cui si unisce una riduzione dei livelli di plasminogeno e degli antifibrinolitici.⁷⁸

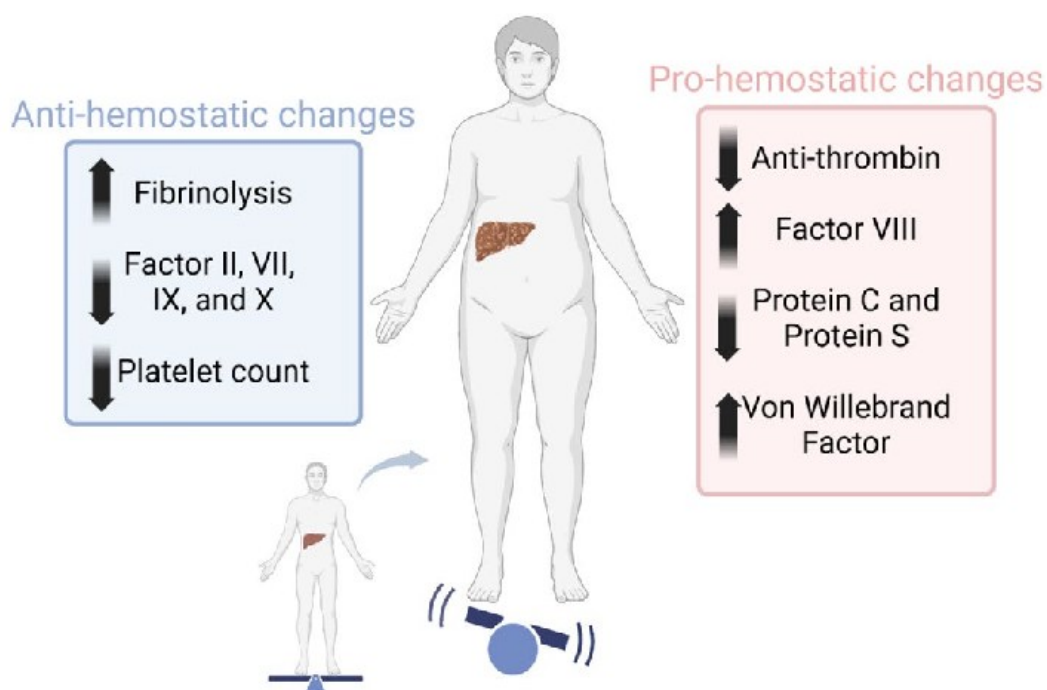


Figura 1: Emostasi ribilanciata nei pazienti con cirrosi epatica. Fonte: Advances in the prevention and management of procedural bleeding in patients with cirrhosis - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Rebalanced-hemostasis-in-chronic-liver-disease_fig2_393519398 [accessed 14 Apr 2026]

Dunque, l'intero sistema coagulativo appare in equilibrio precario. Nel paziente cirrotico, anche un minimo insulto patologico può far propendere verso una complicanza trombotica od emorragica. Complicanze quali infezioni batteriche e

sepsi, l'insufficienza renale acuta (AKI), l'insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF) e l'epatocarcinoma sono maggiormente collegate ad eventi trombotico-emorragici.^{84,85} Tenendo a mente quanto detto, nella stratificazione del rischio per tali eventi è opportuno considerare eventuali fattori precipitanti, le condizioni del paziente, il grado di alterazione emostatica ed il grado di severità della malattia.^{78,84} Quest'ultimo aspetto è di fondamentale importanza poiché si assiste ad un incremento del rischio di scompenso in senso trombotico o emorragico passando da una fase di cirrosi compensata ad una situazione di insufficienza d'organo.⁸⁵

1.2.1 ASSESSMENT DELLA COAGULAZIONE

La valutazione dello stato coagulativo è solitamente effettuata tramite esami di laboratorio di routine, quali la conta piastrinica, l'INR, il tempo di protrombina (PT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Tuttavia, si sono rivelati inadatti a rappresentare l'emostasi ribilanciata tipica del paziente cirrotico. In particolare, PT e aPTT risultano solitamente aumentati, ad indicare un'apparente diatesi emorragica, per via della loro capacità di rappresentare soltanto la riduzione dei fattori procoagulanti. Infatti, si sono rivelati insensibili ai bassi livelli di proteine anticoagulanti, caratteristici di tali pazienti.⁸² Allo stesso modo, una conta piastrinica ridotta agli esami di laboratorio non rispecchia la reale capacità emostatica.⁷⁸ Inoltre, tali parametri non sono in grado di rappresentare il processo di formazione del coagulo che normalmente avviene *in vivo*. Ciò deriva dal fatto che si lavora sul plasma, con la conseguente incapacità di considerare il ruolo di alcuni fattori fondamentali dell'emostasi e della coagulazione, quali il fattore endoteliale tissutale, il flusso sanguigno e la funzione piastrinica.

Grazie all'introduzione dei test viscoelastici (VET), per i quali si utilizza sangue intero, è stato possibile superare tali criticità, restituendo un quadro più fedele dell'intero processo di formazione del coagulo e della sua stabilità.⁸⁶ Inoltre, ne permettono uno studio in tempo reale e a temperatura corporea.⁸⁷ I due più utilizzati sono il tromboelastografo (TEG) e il *Rotational Thromboelastometry* (ROTEM).⁸⁶ Il TEG è composto da una cuvetta oscillante, in cui si colloca il campione. Al suo interno, sospeso da un cavo, è presente un perno inizialmente statico. Non appena inizia il processo di coagulazione e, quindi, la formazione dei legami fibrina-piastrine, il moto oscillatorio della cuvetta viene trasmesso al perno in modo

dipendente dalla forza di tali legami, determinandone il movimento. In concomitanza con la lisi del coagulo e la rottura dei legami, invece, l'ampiezza del movimento si riduce. Durante l'intero processo, tali variazioni meccaniche vengono convertite in un segnale elettrico, restituendo il classico tracciato. Il funzionamento del ROTEM è pressoché analogo. Le uniche differenze sono date dal fatto che il perno, anziché essere statico, ruota all'interno della cuvetta, che invece non si muove; inoltre, il segnale è trasmesso da un sistema di rilevamento ottico.⁸⁷

Il ROTEM esegue cinque diversi tipi di test, ognuno con un diverso attivatore esogeno:

- INTEM: attiva la via intrinseca attraverso l'uso dell'acido ellagico;
- EXTEM: attiva la via estrinseca sfruttando il fattore tissutale;
- FIBTEM: studia il contributo del fibrinogeno nel processo coagulativo, sfruttando la citocalasina D;
- APTM: inibisce la fibrinolisi attraverso l'aprotinina o l'acido tranexamico, è utilizzato per indagare la presenza di iperfibrinolisi;
- HEPTM: inibisce l'eparina tramite l'uso dell'eparinasi, è utilizzato per evidenziare un eventuale eccesso di eparina (esogena o endogena).

Analogamente, il TEG esegue i seguenti test:

- Conventional TEG: a base di caolino, corrisponde all'INTEM;
- Rapid TEG: sfrutta il fattore tissutale e il caolino, corrisponde all'EXTEM;
- Functional Fibrinogen TEG: prevede l'uso di un inibitore della proteina GBIIb/IIIa, corrisponde al FIBTEM;
- Eparinasi-TEG: a base di eparinasi, analogo dell'HEPTM.⁸⁶

In *Figura 2* sono i visibili classici tracciati di ROTEM e TEG, in cui sono rappresentati i parametri normalmente esaminati. Anche in questo caso è possibile fare un parallelismo:

- *Clotting Time* (CT): corrisponde al *Reaction time* (R) del TEG, si definisce come il tempo che impiega il coagulo per raggiungere i 2 mm di diametro e corrisponde al momento di formazione dei primi ponti di fibrina. In caso di iper- o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un accorciamento o un allungamento di tali valori;
- *Clot Formation Time* (CFT): corrisponde al *Kinetics time* (K) del TEG, si definisce come il tempo impiegato dal coagulo per raggiungere una

dimensione di 20 mm di diametro e, oltre a rappresentare la formazione dei ponti di fibrina, valuta anche la funzione piastrinica. In caso di iper- o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un accorciamento o un allungamento di tali valori;

- *Alpha angle* (α): rappresenta la tangente al grafico quando le dimensioni del coagulo arrivano a 2 mm, valuta la velocità di formazione del coagulo di fibrina;
- *Amplitude at 10* (A10): indica la dimensione del coagulo dopo 10 minuti dall'inizio del test, restituisce una prima rapida rappresentazione della funzione delle piastrine, del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione;
- *Maximum Clot Firmness* (MCF): corrisponde al *Maximum Amplitude* (MA) del TEG, indica la maggior ampiezza raggiunta dal coagulo, proporzionale alla sua stabilità. Rispecchiano il contributo delle piastrine, del fibrinogeno e dei fattori della coagulazione. In caso di iper- o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un aumento o una riduzione di tali valori;
- *Lysis Index at 30* (LI30): parametro del ROTEM, indica la percentuale di riduzione del MCF a 30 minuti dal rilevamento del CT. Nel TEG, invece, è possibile rilevare i due valori di *Lysis at 30* (LY 30) e *Lysis at 60* (LY60), che indicano la riduzione dell'area sotto la curva che si verifica rispettivamente a 30 e a 60 minuti dal raggiungimento del MA.^{86,87,88}

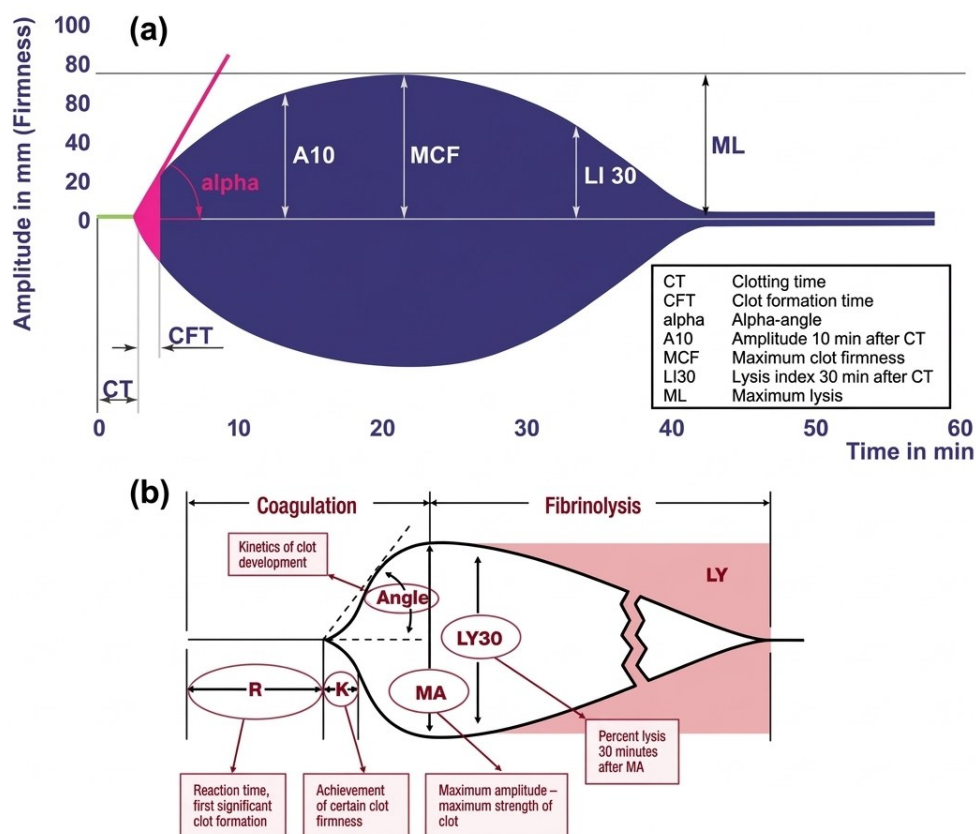


Figura 2:(a) Tracciato tipico del ROTEM raffigurante l'inizio, la propagazione, la stabilizzazione e la lisi del coagulo. b) Tracciato tipico del TEG raffigurante l'inizio, la propagazione, la stabilizzazione e la lisi del coagulo. Riprodotta da Whiting D. e DiNardo J.A., 2014.⁸⁸

Tra questi, i parametri MCF e MA di ROTEM e TEG sono quelli maggiormente presi in considerazione in ambito clinico. Infatti, fornendo un'indicazione sulla massima stabilità del coagulo, rappresentano la perfetta sintesi dell'emostasi primaria ed emostasi secondaria.⁸⁶

Come già anticipato, i VET si sono dimostrati in grado di rappresentare meglio l'emostasi ribilanciata del paziente con cirrosi e le sue eventuali alterazioni, nonostante le limitazioni date dalle condizioni *in vitro*. I TEG eseguiti su pazienti con malattia compensata, infatti, restituiscono spesso risultati sovrapponibili con quelli di pazienti sani. È stato dimostrato, invece, che i tracciati del ROTEM di pazienti con cirrosi epatica severa presentano allungamenti del CT e del CFT, con una riduzione del MCF.⁷⁸ L'interpretazione di tali alterazioni è ancora oggetto di dibattito, poiché anche in questo caso i due test risultano insensibili all'azione delle proteine anticoagulanti.⁸⁶

1.2.2 POSSIBILE RUOLO DEL VCM

Il *Viscoelastic Coagulation Monitor* (VCMTM, Entegriion) è un nuovo test viscoelastico portatile in grado di valutare la coagulazione al letto del paziente in tempo reale.⁸⁹ L'esecuzione prevede l'iniziale raccolta di una piccola quantità di sangue (circa 0,3 mL), tramite un prelievo venoso, e il suo successivo posizionamento, entro 4 minuti, all'interno di una cartuccia preriscaldata a 37°C.^{89,90} Quest'ultima presenta due dischi di vetro paralleli tra i quali si insinua il campione: il contatto tra il sangue e le due superfici innesca l'avvio della via intrinseca della coagulazione, attraverso l'attivazione del fattore XII, preservando le normali proprietà emostatiche del campione.⁸⁹ Così come gli altri test viscoelastici, il VCM analizza la cinetica di formazione del coagulo e la sua stabilità, fornendo infine il classico tracciato visibile in *Figura 3*. I parametri analizzati includono:

- *Clotting Time* (CT): indica il tempo impiegato dall'inizio del test fino al raggiungimento di un'ampiezza del 1% sopra il baseline. È espresso in minuti o secondi. In condizioni di ipercoagulabilità o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un accorciamento o un allungamento di tale valore.
- *Clot Formation Time* (CFT): indica il tempo impiegato per passare da un'ampiezza del 1% ad una del 10% al di sopra del *baseline*. È espresso in minuti o in secondi. In condizioni di iper- o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un accorciamento o un allungamento di tale valore;
- *Alpha angle* (α): indica l'angolo formato tra l'asse delle ascisse e la retta tangente alla curva nel punto in cui essa raggiunge il CT. Descrive la cinetica di formazione del coagulo ed è misurato in gradi;
- *Amplitude at 10* (A10) e *Amplitude at 20* (A20): indicano l'ampiezza del coagulo rispettivamente a 10 e a 20 minuti dall'inizio del CT. Descrive la stabilità del coagulo;
- *Maximum Clot Firmness* (MCF): indica la dimensione massima raggiunta dal coagulo prima dell'inizio della fibrinolisi. Descrive anch'esso la stabilità del coagulo. In condizioni di iper- o ipocoagulabilità, si osserva rispettivamente un aumento o una riduzione di tale valore;

- *Lysis Index at 30* (LI 30) e *Lysis Index at 45* (LI45): indicano la percentuale di riduzione del MCF rispettivamente a 30 e a 45 minuti dall'inizio del CT.

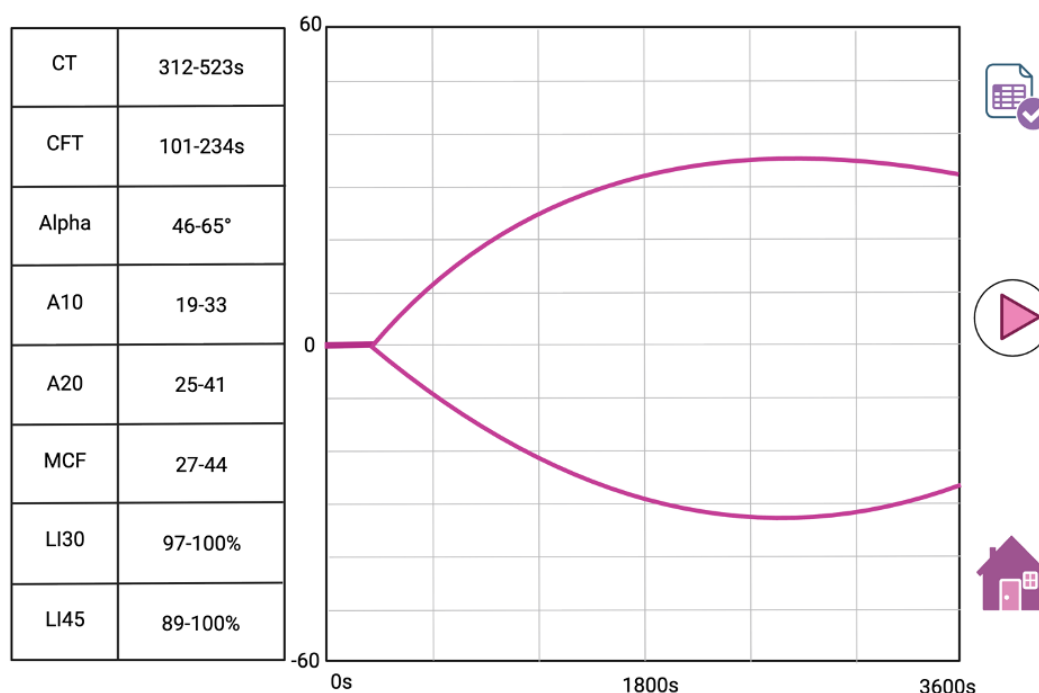


Figura 3: Tracciato del VCM e parametri analizzati. Created in BioRender. Pinto, E. (2026) <https://BioRender.com/2p3fc9a>.

Quanto detto finora descrive i principali vantaggi di questo nuovo macchinario: non richiede grandi quantità di sangue, rendendolo utilizzabile, ad esempio, anche in caso di bambini molto piccoli o neonati prematuri in cui si preferisce eseguire un prelievo ematico dal tallone; inoltre, a differenza degli altri VET, non richiede l'utilizzo di reagenti esogeni che potrebbero alterare la normale dinamica di formazione del coagulo.⁹⁰ Infine, non richiede la presenza di personale specializzato per l'esecuzione del test, come invece è necessario per TEG e ROTEM.⁸⁷ Tuttavia, da diversi studi eseguiti in ambito veterinario è emerso come il VCM presenti altri svantaggi: essendoci la necessità di caricare il campione all'interno della cartuccia entro 4 minuti dal prelievo, è mandatorio un accesso immediato al dispositivo; inoltre, richiedendo sangue fresco, non è possibile analizzare campioni precedentemente conservati o trattati; per di più, condizioni come un alterato ematocrito o l'ipotermia possono influenzare i risultati; infine, è possibile che eventuali vibrazioni meccaniche durante lo svolgimento del test possano determinare artefatti del tracciato, alterando dunque i risultati.⁹¹

Il VCM è stato inizialmente testato nell'ambito della medicina veterinaria, dimostrando una correlazione con il ROTEM da moderata a forte per la velocità di formazione e la stabilità del coagulo, con un'alta sensibilità per gli stati ipocoagulabili.^{92,93} Diversi studi condotti sull'uomo hanno confermato che i risultati forniti dal macchinario siano affidabili e riproducibili, dimostrando una forte correlazione con il TEG ($r^2=0,75-0,92$) e il ROTEM ($\rho=0,70-0,80$).^{89,94,95} Tuttavia, nessuno studio è stato ancora condotto su pazienti con cirrosi epatica.^{95,96} Nel presente lavoro, abbiamo confrontato il VCM e il ROTEM ed esplorato la loro utilità clinica in una coorte prospettica di pazienti affetti da cirrosi.

2. SCOPI DELLO STUDIO

Tale studio si pone tre obiettivi:

1. Valutare la concordanza tra i risultati del VCM e quelli del ROTEM nei pazienti affetti da cirrosi epatica;
2. Valutare come ciascun test monitori i cambiamenti emostatici sulla base della severità della malattia epatica;
3. Valutare l'associazione di VCM e ROTEM con gli *outcomes* clinici della cirrosi.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE

La popolazione in studio comprende pazienti adulti, di età superiore a 18 anni, affetti da cirrosi epatica. I soggetti erano ricoverati presso i reparti di Gastroenterologia e Trapianto Multiviscerale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova tra il 1° maggio 2024 e il 1° maggio 2025, e sono stati prospetticamente studiati per valutarne l'eleggibilità. La cirrosi è stata diagnosticata mediante criteri clinici, laboratoristici, radiologici e/o istologici. Sono stati inclusi pazienti con cirrosi sia compensata che scompensata, con l'obiettivo di valutare l'impatto della severità dell'epatopatia sui risultati di ROTEM e VCM.

Durante la fase di valutazione, sono state revisionate le cartelle cliniche e gli esami di laboratorio per escludere pazienti affetti da carcinoma epatocellulare o da disordini emostatici o della coagulazione, nonché coloro che sono stati sottoposti a recenti trasfusioni (<7 giorni) di piastrine, crioprecipitato o plasma. I pazienti ritenuti eleggibili, previo consenso scritto, sono stati sottoposti alla valutazione della coagulazione.

3.2 RACCOLTA DATI E VALUTAZIONE CLINICA

All'ammissione sono stati raccolti dati demografici e clinici completi. Gli esami laboratoristici standard includevano INR, conta piastrinica, creatinina sierica, bilirubina, albumina e altri parametri biochimici di routine. Gli score MELD e Child-Pugh sono stati calcolati nel giorno della valutazione della coagulazione.

3.2.1 TEST VISCOELASTICI

I campioni di sangue per i test viscoelastici sono stati raccolti all'ammissione, tramite prelievo venoso eseguito durante il giro infermieristico di routine.

Il VCMTM è stato condotto utilizzando circa 0,3 mL di sangue intero fresco, senza l'uso di attivatori esogeni. Entro 4 minuti dal prelievo, il campione veniva collocato all'interno di un pozzetto collegato a una cartuccia preriscaldata a temperatura corporea: questo permetteva di riempire automaticamente la cartuccia con la giusta quantità di sangue. Una volta caricato il campione, il pozzetto veniva rimosso, la cartuccia veniva posizionata all'interno dello strumento, anch'esso preriscaldato a

circa 37°C, e il test veniva avviato.

Il ROTEM® è stato condotto usando tre esami standard, attraverso l'uso di attivatori esogeni: l'INTEM, il quale valuta la via intrinseca attraverso l'utilizzo di acido ellagico; l'EXTEM, il quale fornisce una valutazione della via estrinseca grazie all'impiego del fattore tissutale; il FIBTEM, il quale valuta la via estrinseca con inibizione piastrinica attraverso la citocalasina D. Per entrambi i tipi di test sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: *Clotting Time* (CT), *Clot Formation Time* (CFT), *Alpha Angle* (α) e *Maximum Clot Formation* (MCF). La *Figura 2*, all'interno del capitolo precedente, mostra come vengono elaborati i risultati del VCM™. Gli intervalli di riferimento per gli esami laboratoristici, i test viscoelastici convenzionali, il ROTEM e il VCM sono riportati nella *Tabella 1*. Lo stato ipocoagulativo è stato definito in caso di valori di MCF al di sotto dei range di normalità, indicante una ridotta stabilità del coagulo. La determinazione in duplicato dei test VCM e ROTEM non era inclusa nel protocollo originale dello studio; pertanto, nella nostra coorte non è stato possibile calcolare i coefficienti di variazione intra-metodo. Per quanto riguarda il ROTEM, il più ampio studio pubblicato sulla riproducibilità intra-metodo ha riportato un coefficiente di variazione del 4.4% per il CT, del 4.3% per il CFT e del 1.2% per il MCF, con una precisione stabile sull'intero intervallo di valori e un *bias* tra i duplicati inferiore al 3.5% per tutti i parametri.⁹⁷ Per il VCM, la validazione tecnica originale ha riportato coefficienti di variazione compresi tra 4% e 10% per i corrispondenti indici viscoelastici nei controlli sani.⁹⁶ Attualmente, non sono disponibili dati di precisione analitica intra-metodo per il VCM nei pazienti cirrotici. Il presente studio costituisce la prima valutazione comparativa tra VCM e ROTEM nella cirrosi, e studi dedicati alla precisione analitica intra-metodo del VCM in questa specifica popolazione rappresentano un'importante area per la ricerca futura. Tutti i ROTEM sono stati eseguiti presso il reparto di Malattie Trombotiche ed Emorragiche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova.

Tabella 1. Intervalli di riferimento

Parametro	Intervallo di riferimento
CT INTEM	139-202s
CFT INTEM	30-110s

Alpa angle INTEM	70-83°
MCF INTEM	55-71
CT EXTEM	48-72s
CFT EXTEM	34-59s
Alpha angle EXTEM	63-83°
MCF EXTEM	54-70
CT FIBTEM	46-84s
CFT FIBTEM	35-161s
Alpha angle FIBTEM	68-80°
MCF FIBTEM	5-17
CT VCM	312-523s
CFT VCM	101-234s
Alpha angle VCM	46-65°
MCF VCM	27-44
PLT	150-450 10 ⁹ /L
INR	0.90-1.20
Hb	123-153 g/L
AST	10-35 U/L
ALT	7-35 U/L
Bilirubina	1.7-17.0 umol/L
Creatinina	45-84 umol/L

3.3 OUTCOMES CLINICI E FOLLOW-UP

I pazienti sono stati seguiti in follow-up prospettico per un anno dopo la dimissione. Gli *outcomes* monitorati comprendevano sanguinamenti non legati all'ipertensione portale (nPH), lo sviluppo di trombosi venosa portale (PVT), il verificarsi di ulteriori episodi di scompenso epatico e la mortalità epato-correlata. Gli eventi emorragici nPH sono stati definiti come qualsiasi sanguinamento non determinato da emorragie variceali o da una gastropatia ipertensiva portale. La PVT è stata valutata tramite ecocolordoppler semestrale, eseguito in occasione dello screening routinario per l'epatocarcinoma e in caso di ulteriori ospedalizzazioni. L'ulteriore scompenso è stato definito come l'insorgenza *de novo* o la ricorrenza di un secondo

evento di scompenso legato all'ipertensione portale (ascite, encefalopatia epatica o sanguinamento da varici) e/o ittero. La durata del follow-up è stata calcolata dal momento del ricovero fino all'ultimo contatto, al decesso o al trapianto di fegato.

3.4 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state espresse come mediana e range interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e relative (percentuali). Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante test del chi-quadrato e test esatto di Fisher per le variabili categoriche, e mediante test di Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis per le variabili continue, ove appropriato. I *p-value* dei confronti *post hoc* a coppie sono stati corretti per test multipli utilizzando la procedura del *false-discovery-rate* (FDR) di Benjamini-Hochberg. L'associazione tra i parametri viscoelastici e gli esiti clinici è stata analizzata mediante regressione di Cox, con risultati espressi come hazard ratio (HR) e intervalli di confidenza (IC) al 95%. Le variabili con $p < 0,10$ all'analisi univariata sono state incluse nel modello multivariato. Non è stato eseguito alcun calcolo a priori della numerosità campionaria; pertanto, le analisi degli *outcomes* clinici sono state condotte a scopo esplorativo. Tutti i test sono stati condotti a due code e un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software R (versione 4.3.1).

4. RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE BASALI

In totale, sono stati arruolati 110 pazienti (*Tab.2*). L'età mediana era di 61.0 anni (54.0-68.0) e il 68.2% era di sesso maschile. L'eziologia più comune è risultata essere quella alcol-correlata (44.5%), seguita dalle forme virali (10.9%), concludendo con quella metabolica (MASLD, 9.1%). Per quanto riguarda la severità dell'epatopatia, il valore mediano di MELD *score* era 17.0 (12.75-23.00); inoltre, il 16.4% apparteneva alla classe Child-Pugh A, il 39.1% alla classe Child-Pugh B e il 32.7% alla classe Child-Pugh C. Dal punto di vista coagulativo ed emostatico, nella maggior parte dei pazienti (60.9%) è stata riscontrata una trombocitopenia, con una conta piastrinica mediana di $89.0 \times 10^9/L$ (56.0–139.0); il grado più frequente di trombocitopenia è risultato essere il primo (26.9%); il valore mediano dell'INR era 1.56 (1.32-1.99). Analizzando la storia clinica dei pazienti, la maggior parte (80.9%) è andato incontro ad almeno un episodio di scompenso, la gran parte dei quali era rappresentata dal versamento ascitico (54.5%). È stata presa in considerazione anche la presenza di complicanze attive al momento del prelievo: il segno di scompenso più frequente era l'ascite (48.2%), con circa il 73.6% dei pazienti aventi varici gastriche e/o esofagee documentate all'endoscopia.

Tabella 2. Caratteristiche basali

Variabile	Mediana (IQR)/ n (%)
Età	61.00 (54.00–68.00)
Sesso	
Maschio	75 (68.2)
Eziologia	
Alcol-correlata	49 (44.5)
Virale	12 (10.9)
MASLD	10 (9.1)
Altro	39 (35.5)
PLT ($10^9/L$)	89.00 (56.00–139.00)
INR	1.56 (1.32-1.99)
Hb (g/dL)	10.0 (8.7-11.8)

AST (U/L)	62 (23-104)
ALT (U/L)	65 (23-110)
Bilirubina (umol/L)	42.2 (22.4-137.7)
Creatinina (umol/L)	77 (59-102)
Child Pugh	
A	18 (16.4)
B	43 (39.1)
C	35 (32.7)
MELD	17.00 (12.75–23.00)
Trombocitopenia	
Sì	84 (60.9)
Gradi di trombocitopenia	
0	17 (25.4)
1	18 (26.9)
2	16 (23.9)
3	15 (22.4)
4	1 (1.5)
Precedenti episodi di scompenso	
Sì	89 (80.9)
Precedenti sanguinamenti variceali	
Sì	30 (27.3)
Precedente HE	
Sì	28 (25.5)
Precedente ascite	
Sì	60 (54.5)
Varici gastriche/esofagee al momento del prelievo	
Sì	81 (73.6)
Ascite al momento del prelievo	
Sì	53 (48.2)
PVT al momento del prelievo	
Sì	15 (13.6)
AKI al momento del prelievo	

Sì	25 (22.7)
Infezione al momento del prelievo	
Sì	21 (19.1)

4.2 CONCORDANZA TRA VCM E ROTEM

Il CT del VCM ha mostrato una correlazione moderata con il CT dell'EXTEM ($\rho=0.39$; $p<0.0001$), mentre il CFT del VCM si è dimostrato fortemente correlato col CFT del ROTEM ($\rho=0.75$; $p<0.0001$). Le associazioni più forti sono state osservate per l'*alpha angle* ($\rho=0.80$; $p<0.0001$) e per il MCF ($\rho=0.71$; $p<0.0001$). Nel contesto dell'INTEM, le correlazioni si sono dimostrate simili a quelle precedentemente descritte: CT ($\rho=0.37$), CFT ($\rho=0.84$), *alpha angle* ($\rho=0.81$), e MCF ($\rho=0.73$; tutti con $p<0.0001$). Tuttavia, la correlazione col FIBTEM è risultata debole: le concordanze di CT e CFT non sono risultate significative ($p>0.05$), mentre l'*alpha angle* e il MCF hanno dimostrato, rispettivamente, una correlazione modesta ($\rho=0.46$; $p=0.03$) e moderata ($\rho=0.54$; $p<0.0001$). La *Figura 4* riassume quanto appena descritto.

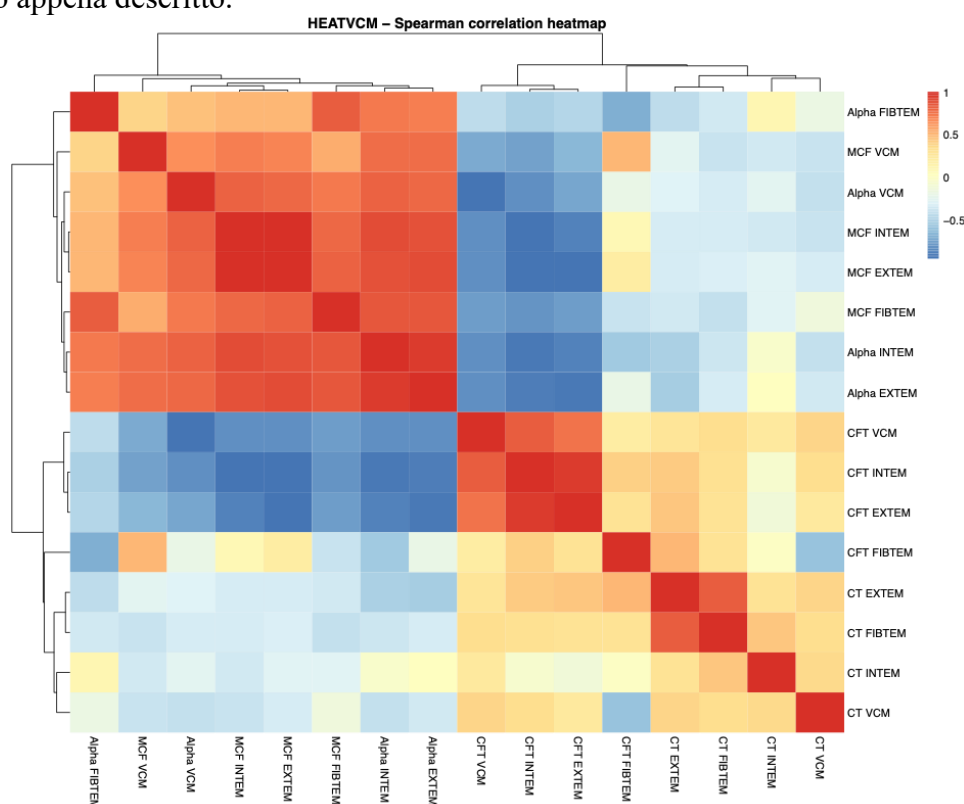


Figura 4: Heatmap raffigurante le correlazioni tra i parametri del ROTEM e del VCM.

Tra i pazienti arruolati, 83 presentavano un profilo ipo-coagulativo secondo ROTEM. Di questi, 59 (71.7%) presentavano alterazioni anche al tracciato del VCM. Le differenze tra i pazienti con un profilo coagulativo normale e alterato sono descritte nella *Tabella 3*. Nei soggetti con un profilo ipo-coagulabile è stata dimostrata la presenza di diverse alterazioni: una conta piastrinica diminuita, con una mediana di 68.0 (45.0-85.0) vs una mediana di 72 (47-75) nei soggetti con profilo normale, e con un $p < 0.0001$; un INR elevato, con una mediana di 1.8 (1.5-2.4) vs una mediana di 1.5 (1.4-1.6) nei soggetti con un profilo non alterato, e con un $p < 0.0001$; un elevato MELD score, con un valore mediano di 19.0 (14.0-26.0) vs un valore mediano di 15.0 (11.0-20.0) nei pazienti con un normale profilo coagulativo, e con un $p < 0.0001$.

Tabella 3. Differenze tra i pazienti con profilo coagulativo normale e alterato

Variabile	Profilo alterato (n=59) Mediana (IQR)/ n (%)	Profilo normale (n=51) Mediana (IQR)/ n (%)	p
Età	60 (53.5-66.5)	61 (55.0-68.0)	0.752
Sesso			0.751
Maschio	41 (69.5)	34 (66.7)	
Eziologia			0.757
Alcol-correlata	28 (47.5)	21 (41.2)	
Virale	5 (8.5)	7 (13.7)	
MASLD	6 (10.2)	4 (7.8)	
Altro	20 (33.9)	19 (37.3)	
PLT (10⁹/L)	68.0 (45.0-85.0)	72 (47-75)	<0.0001
INR	1.8 (1.5-2.4)	1.5 (1.4-1.6)	<0.0001
Hb (g/dL)	9.6 (8.5-11.1)	9.7(8.7-11.5)	0.752
AST (U/L)	61 (30-107)	58 (27-100)	0.532
ALT (U/L)	63 (29-108)	62 (29-106)	0.601
Bilirubina (umol/L)	54.3 (34.0-148.0)	27.3 (15.3-50.9)	<0.0001
Creatinina (umol/L)	81.5 (61.5-90.5)	68.0 (60.0-85.5)	0.584
Child-Pugh			0.059

A	8 (13.5)	10 (19.6)	
B	19 (32.2)	24 (47.1)	
C	25 (42.4)	10 (19.6)	
MELD	19.0 (14.0-26.0)	15.0 (11.0-20.0)	<0.0001
Trombocitopenia			
Sì	52 (88.1)	32 (62.7)	
Precedenti episodi di scompenso			0.352
Sì	49 (83.1)	40 (78.4)	
Precedenti sanguinamenti variceali			0.237
Sì	19 (32.2)	11 (21.6)	
Precedente HE			0.421
Sì	17 (28.8)	11 (21.6)	
Precedente ascite			0.564
Sì	34 (57.6)	26 (51.0)	
Varici gastriche/esofagee al momento del prelievo			0.682
Sì	43 (72.9)	38 (74.5)	
Ascite al momento del prelievo			0.573
Sì	30 (50.8)	23 (56.1)	
PVT al momento del prelievo			0.579
Sì	8 (13.6)	7 (13.7)	
AKI al momento del prelievo			0.719
Sì	15 (25.4)	11 (21.6)	
Infezione al momento del prelievo			0.295
Sì	14 (23.7)	8 (15.7)	

Analizzando nello specifico i pazienti con profilo ipocoagulativo al test ROTEM (n=83), 24 di essi (28.9%) presentavano un profilo VCM all'interno dell'intervallo di riferimento (sottogruppo discorde). Comparandoli ai 59 pazienti concordi, i soggetti discordi mostravano una conta piastrinica più elevata [96.5 (73.5-139.5) vs 68.0 (45.0-85.0) $\times 10^9/L$; $p=0.004$], un INR inferiore [1.4 (1.4-1.6) vs 1.8 (1.5-2.4); $p=0.019$], livelli di bilirubina più bassi 29.6 (14.7-49.2) vs 54.3 (34.0-148.0) $\mu\text{mol/L}$; $p=0.021$], e un *MELD* score inferiore [15 (11.5-18.5) vs 19 (14-26); $p=0.009$] (*Tab.4*)

Tabella 4. Differenze tra pazienti ipocoagulabili al ROTEM con profilo discorde (VCM normale) vs concorde (VCM alterato)

Variabile	Profilo discorde (n=24) Mediana (IQR)/ n (%)		Profilo concorde (n=59) Mediana (IQR)/ n (%)	p
Età	60.5 (54-65)		60 (53.5-66.5)	0.774
Sesso				0.609
Maschio	15 (62.5)		41 (69.5)	
Eziologia				0.400
Alcol-correlata	8 (33.3)		28 (47.5)	
Virale	3 (12.5)		5 (8.5)	
MASLD	1 (4.2)		6 (10.2)	
Altro	12 (50.0)		20 (33.9)	
PLT ($10^9/L$)	96.5 (73.5-139.5)		68.0 (45.0-85.0)	0.004
INR	1.4 (1.4-1.6)		1.8 (1.5-2.4)	0.019
Hb (g/dL)	10.3 (8.8-11.5)		9.6 (8.5-11.1)	0.494
AST (U/L)	59 (31-100)		61 (30-107)	0.322
ALT (U/L)	60 (30-106)		63 (29-108)	0.502
Bilirubina ($\mu\text{mol/L}$)	29.6 (14.7-49.2)		54.3 (34.0-148.0)	0.021
Creatinina	66.5 (57.2-		81.5 (61.5-	0.692

(umol/L)	109.2)		90.5)	
Child-Pugh				0.108
A	5 (22.7)		8 (13.5)	
B	12 (54.5)		19 (32.2)	
C	5 (22.7)		25 (42.4)	
MELD	15 (11.5-18.5)		19.0 (14.0-26.0)	0.009
Trombocitopenia				0.183
Sì	18 (75.0)		52 (88.1)	
Precedenti episodi di scompenso				0.245
Sì	19 (79.2)		49 (83.1)	
Precedenti sanguinamenti variceali				0.424
Sì	5 (20.8)		19 (32.2)	
Precedente HE				0.791
Sì	6 (25.0)		17 (28.8)	
Precedente ascite				0.811
Sì	14 (58.3)		34 (57.6)	
Varici gastriche/esofagee al momento del prelievo				1.000
Sì	18 (75.0)		43 (72.9)	
Ascite al momento del prelievo				0.625
Sì	12 (50.0)		30 (50.8)	
PVT al momento del prelievo				1.000
Sì	3 (12.5)		8 (13.6)	
AKI al momento del prelievo				1.000

Sì	6 (25.0)		15 (25.4)	
Infezione al momento del prelievo				0.568
Sì	4 (16.7)		14 (23.7)	

4.3 ASSOCIAZIONE CON I TEST COAGULATIVI CONVENZIONALI

All'analisi di confronto tra gruppi in base allo score di Child-Pugh, l'INR ha mostrato correlazioni deboli con la maggior parte dei test viscoelastici. Nel caso del ROTEM, l'INR correlava debolmente con il CT ($r=0.37$, $p=0.0001$) e il MCF ($r=0.23$, $p=0.02$) del test INTEM; analogamente, è stato osservato per il CT ($r=0.22$, $p=0.03$) e il MCF ($r=0.20$, $p=0.05$) del test EXTEM. Per quanto riguarda il VCM, l'INR correlava debolmente con CT ($r=0.32$, $p=0.0007$) ed *alpha angle* ($r=0.22$, $p=0.01$). La conta piastrinica, invece, ha mostrato una concordanza più forte, soprattutto con il MCF del ROTEM (INTEM: $r=0.74$; EXTEM: $r=0.73$; $p<0.0001$). Tuttavia, nel caso del VCM, la correlazione tra il numero di piastrine e il MCF è apparsa più debole ($r=0.35$, $p<0.0001$).

4.4 ASSOCIAZIONE CON LA SEVERITÀ DELLA CIRROSI

Nel contesto del test INTEM del ROTEM, si è osservato un significativo aumento del CT di pari passo con l'incremento della classe di Child-Pugh (complessivamente $p<0.0001$), con valori mediani di 192 secondi (182-205) nella classe Child-Pugh A, 198 secondi (185-214) in Child-Pugh B e 246 secondi (218-267) in Child-Pugh C, mentre il CFT e l'*alpha angle* non hanno mostrato differenze significative. Tuttavia, si sono osservati valori di MCF significativamente più bassi nella classe Child-Pugh C rispetto alla A e alla B (complessivamente $p<0.0001$), indicando una riduzione della stabilità del coagulo negli stadi più avanzati della malattia (Fig.5 e 6).

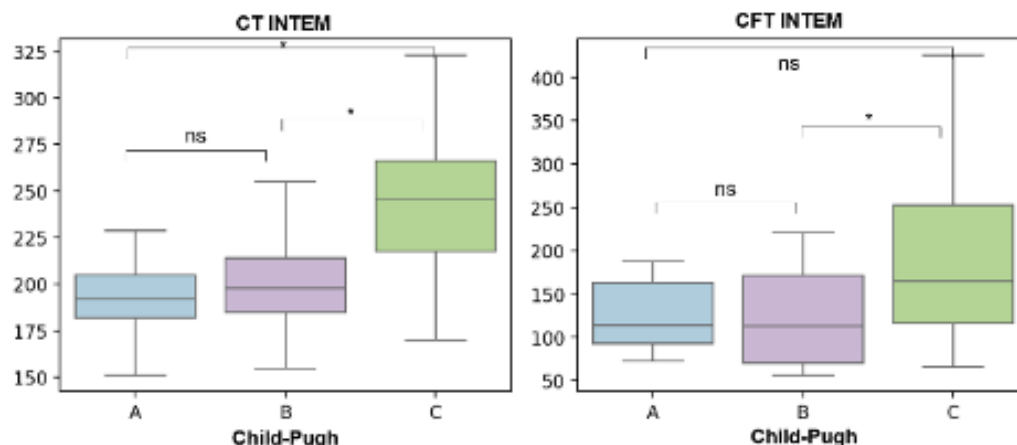


Figura 5: Associazione di CT INTEM (a sinistra) e CFT INTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

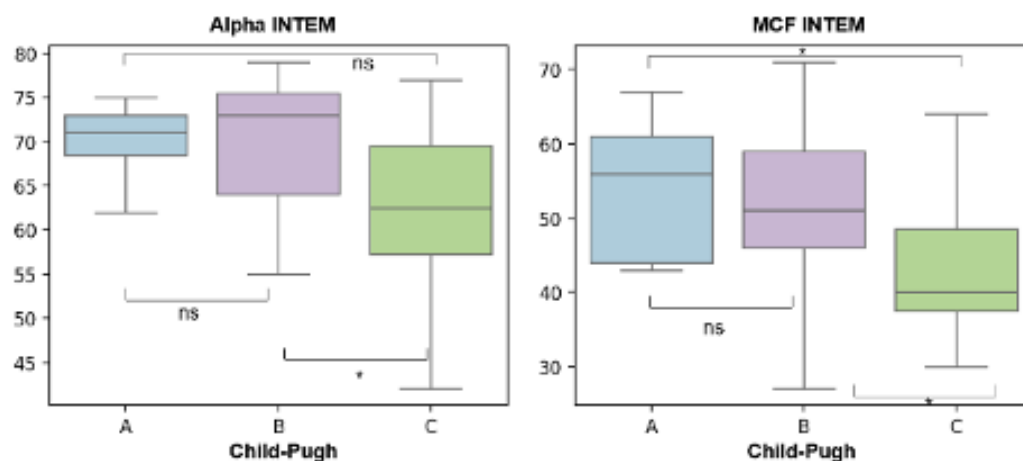


Figura 6: Associazione di Alpha angle INTEM (a sinistra) e MCF INTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

Delle similarità sono state riscontrate per il test EXTEM: è emerso che il CT e il MCF variano significativamente all'aumentare della severità della cirrosi ($p=0.0027$ and $p<0.0001$, rispettivamente), ed analisi a coppie hanno rivelato delle differenze significative principalmente all'interno della classe C, con una distribuzione ampiamente sovrapponibile nelle classi A e B (Fig.7 e 8).

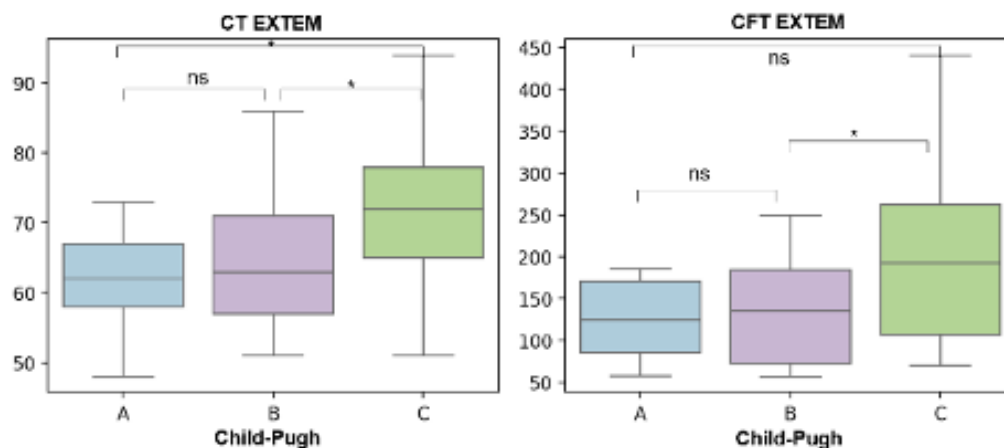


Figura 7: Associazione di CT EXTEM (a sinistra) e CFT EXTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

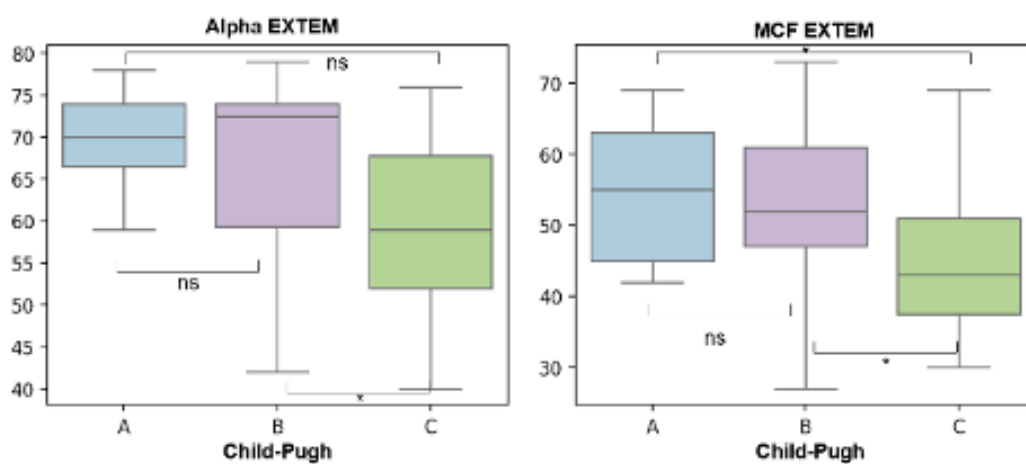


Figura 8: Associazione di Alpha angle EXTEM (a sinistra) e MCF EXTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

Nel caso del FIBTEM, invece, solo il MCF ha dimostrato una differenza complessiva significativa ($p=0.0014$), principalmente guidata, anche in questo caso, da valori più bassi riscontrati nei pazienti di stadio Child-Pugh C (Fig.9 e 10).

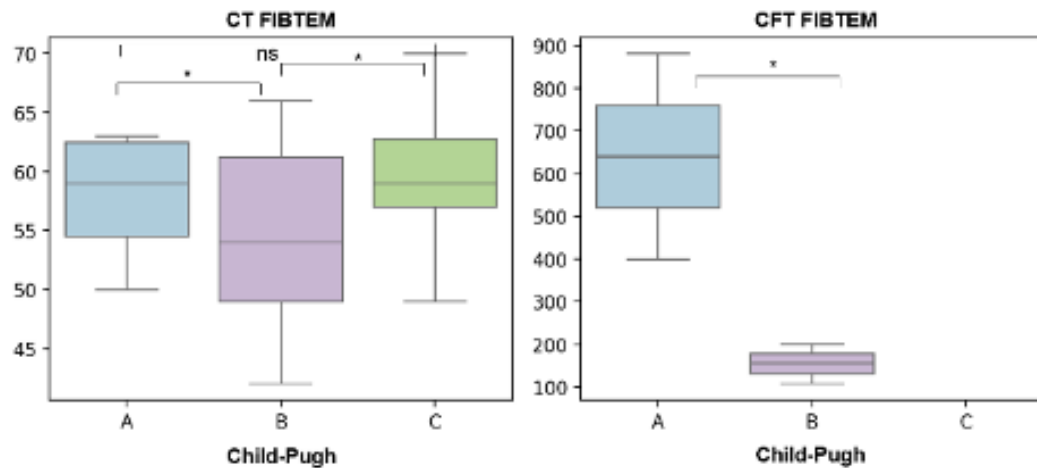


Figura 9: Associazione di CT FIBTEM (a sinistra) e CFT FIBTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

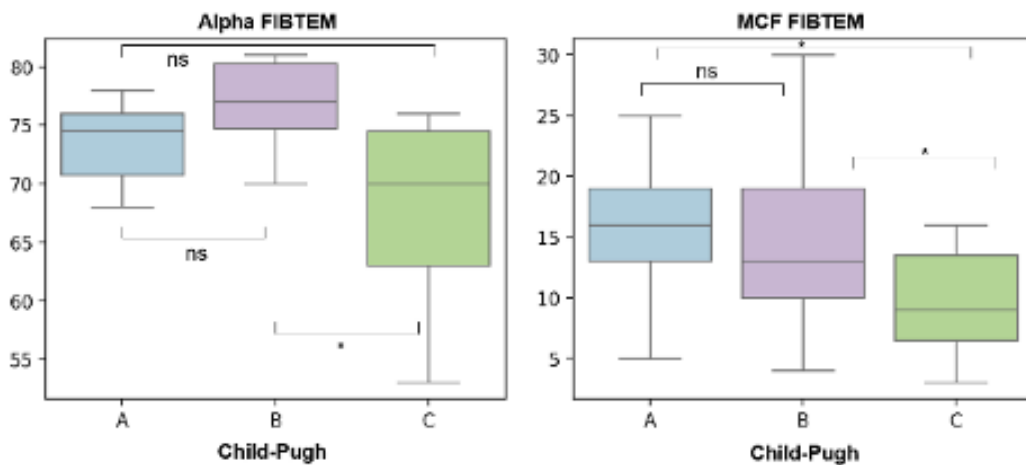


Figura 10: Associazione di Alpha angle FIBTEM (a sinistra) e MCF FIBTEM (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

Analizzando i tracciati del VCM, invece, si è assistito ad un graduale cambiamento di tutti i parametri all'aumentare della classe di severità secondo Child-Pugh (Tab.5). Si è osservato un aumento graduale del CT, passando da una mediana di 421 secondi (391.5–447) in classe A ad una di 439 secondi (384.5–480.5) in classe B, fino ad arrivare ad un valore mediano di 491.5 secondi (432.2–536.2) in classe C ($p=0.0033$). Anche il CFT ha mostrato un incremento, passando da un valore mediano di 200.5 secondi (134–269) in classe A e di 223 (139.5–289) in classe B, ad uno di 279 secondi (200.8–378.8) in classe C ($p=0.0195$). I valori di *alpha angle* sono andati incontro ad una riduzione progressiva, con dei valori mediani di 51.5° (45.2–58.2) in Child A, 49° (42.5–58.5) in Child B, e 45.5° (37.8–50.2) in Child C ($p=0.0297$). Anche i valori del MCF hanno mostrato un decremento, con valori

mediani di 29 mm (23.5–36) in Child A, 27 mm (23.5–34) in Child B e 22.5 mm (17–29.2) in Child C ($p=0.0368$). L'andamento appena descritto è rappresentato dalle Figure 11 e 12.

Tabella 5. Parametri del VCM attraverso le classi di severità secondo Child-Pugh

Parametro	Child-Pugh A Mediana (IQR)	Child-Pugh B Mediana (IQR)	Child-Pugh C Mediana (IQR)	p
CT (s)	421 (391.5–447)	439 (384.5–480.5)	491.5 (432.2–536.2)	0.0033
CFT (s)	200.5 (134–269)	223 (139.5–289)	279 (200.8–378.8)	0.0195
Alpha (°)	51.5 (45.2–58.2)	49 (42.5–58.5)	45.5 (37.8–50.2)	0.0297
MCF (mm)	29 (23.5–36)	27 (23.5–34)	22.5 (17–29.2)	0.0368

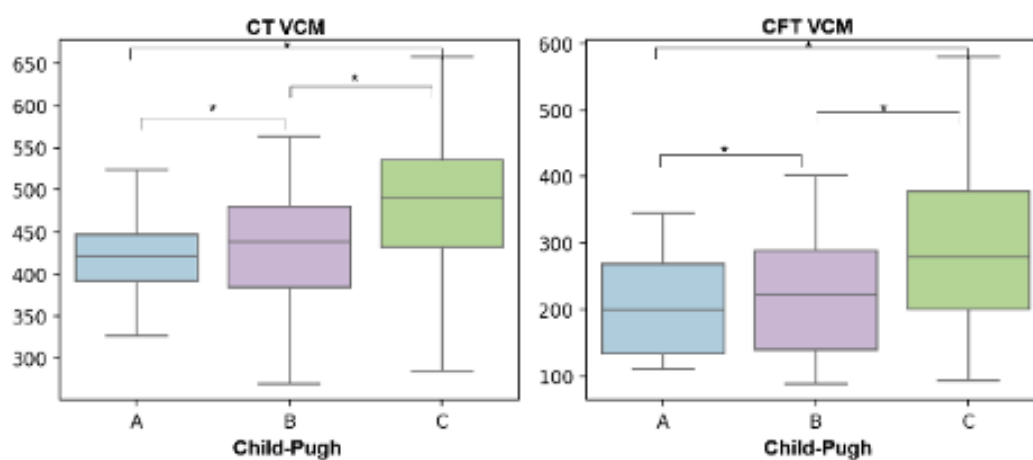


Figura 11: Associazione dei parametri del VCM CT (a sinistra) e CFT (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

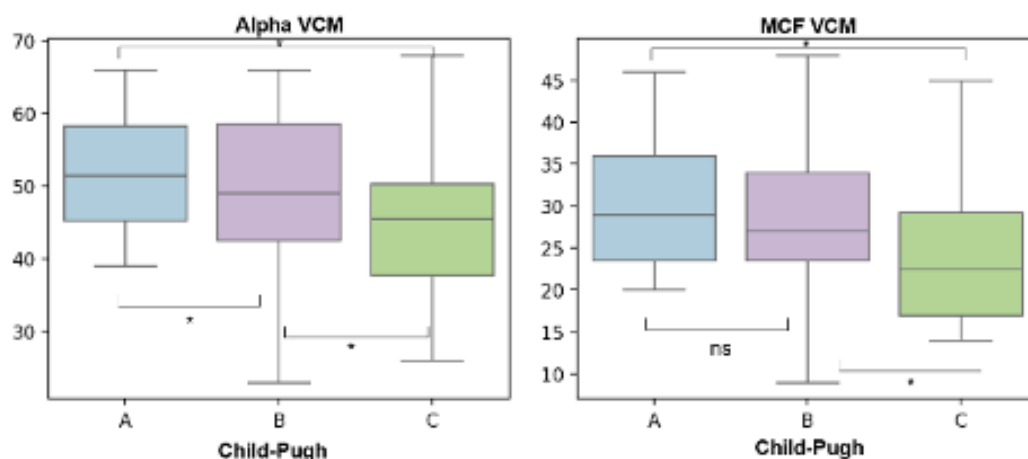


Figura 12: Associazione dei parametri del VCM Alpha angle (a sinistra) e MCF (a destra) con le classi di severità secondo Child-Pugh.

I confronti *post hoc* a coppie (Tab.6) hanno confermato una progressiva separazione tra classi di Child-Pugh adiacenti per il CT (A vs B $p=0.041$; A vs C $p=0.004$; B vs C $p=0.005$), il CFT (A vs B $p=0.044$; A vs C $p=0.015$; B vs C $p=0.022$), e l'*alpha angle* del VCM (A vs B $p=0.027$; A vs C $p=0.019$; B vs C $p=0.033$). Al contrario, per il MCF, il confronto tra classe A e classe B non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.663$), sebbene entrambi i confronti relativi alla classe C siano rimasti significativi (A vs C $p=0.032$; B vs C $p=0.029$).

Tabella 6. Parametri del VCM attraverso le classi di severità secondo Child-Pugh con confronti *post hoc* a coppie e correzione del false-discovery-rate (FDR) secondo Benjamini-Hochberg.

Parametro	Child Pugh A Mediana (IQR)	Child Pugh B Mediana (IQR)	Child Pugh C Mediana (IQR)	A vs B Raw p / BH q	A vs C Raw p / BH q	B vs C Raw p / BH q
CT (s)	421 (391.5- 447)	439 (384.5- 480.5)	491.5 (432.2- 536.2)	$p=0.041$ q=0.041 *	$p=0.004$ q=0.008 *	$p=0.005$ q=0.008 *
CFT (s)	200.5 (134-269)	223 (139.5-	279 (200.8-	$p=0.044$ q=0.044	$p=0.015$ q=0.033	$p=0.022$ q=0.033 *

		289)	378.8)	*	*	
Alpha angle (°)	51.5 (45.2-58.2)	49 (42.5-58.5)	45.5 (37.8-50.2)	p=0.027 q=0.033 *	p=0.019 q=0.033 *	p=0.033 q=0.033 *
MCF (mm)	29 (23.5-36)	27 (23.5-34)	22.5 (17-29.2)	p=0.663 q=0.663	p=0.032 q=0.048 *	p=0.029 q=0.048 *

4.5 OUTCOMES CLINICI

Durante il follow-up, della durata mediana di 11 mesi (7-13), nessun paziente ha sperimentato episodi di sanguinamento non legati all'ipertensione portale o di trombosi venosa portale. 30 pazienti (27.2%) sono andati incontro a ulteriore scompenso di malattia e 16 (14.5%) sono deceduti per cause correlate allo scompenso epatico. All'analisi univariata, l'età (HR 1.06, 95%CI 1.03-1.09; $p<0.001$), il CT del test EXTEM (HR 1.03, 95%CI 1.01-1.05; $p=0.009$) e il CT del test FIBTEM (HR 1.01, 95%CI 1.00-1.02; $p=0.003$) sono risultati associati all'*outcome* composito di ulteriore scompenso e mortalità epato-correlata. Lo *score* MELD ha mostrato un'associazione al limite della significatività statistica (HR 1.04, 95%CI 0.998-1.082; $p=0.06$). Data la forte collinearità tra il CT del test EXTEM e il CT del FIBTEM (ρ di Spearman = 0.84), sono stati strutturati due modelli multivariati separati, ciascuno comprendente l'età e uno dei due parametri *Clotting Time* del ROTEM (Tab. 7). Nel primo modello, sia l'età (HR 1.06, 95% CI 1.03-1.09; $p<0.001$) che il CT dell'EXTEM (HR 1.03, 95% CI 1.004-1.05; $p=0.021$) sono rimasti associati in modo indipendente all'*outcome* composito. Nel secondo modello, sia l'età (HR 1.04, 95% CI 1.00-1.09; $p=0.040$) che il CT del FIBTEM (HR 1.01, 95% CI 1.003-1.02; $p=0.008$) sono anch'essi risultati associati in maniera indipendente, mostrando in entrambi i modelli una modesta entità d'effetto. Nessuno dei parametri del VCM ha dimostrato associazioni significative con gli *outcomes* clinici ($p>0.05$).

Tabella 7. Analisi univariate e multivariate dei fattori associati all'endpoint composito di ulteriore scompenso e mortalità epato-correlata durante il follow-up.

Variabile	Univariata		Multivariata modello 1 (Età + CT EXTEM)		Multivariata modello 2 (Età + CT FIBTEM)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Sesso						
Maschio	1					
Femmina	0.81(0.43-1.51)	0.511				
Età	1.06 (1.03-1.09)	<0.001	1.06 (1.03- 1.09)	<0.001	1.04 (1.00- 1.09)	0.040
Eziologia						
Acol- correlata	1					
Virale	1.01 (0.40-2.55)	0.990				
MASLD	2.37 (0.868-6.49)	0.092				
Altro	1.20 (0.62-2.33)	0.597				
MELD	1.04 (0.998- 1.082)	0.063				
Child- Pugh						
A	1					
B	1.07 (0.43-2.63)	0.888				
C	1.98 (0.828-4.73)	0.124				
CT INTEM	0.99 (0.994 - 1.01)	0.822				
CFT INTEM	1.00 (0.999 1.01)	0.301				

MCF INTEM	0.99 (0.962 - 1.02)	0.583				
Alpha angle INTEM	0.97 (0.942 - 1.00)	0.083				
CT EXTEM	1.03 (1.01-1.05)	0.009	1.03 (1.004- 1.05)	0.021		
CFT EXTEM	1.00 (0.998-1.00)	0.520				
MCF EXTEM	0.99 (0.966-1.02)	0.666				
Alpha angle EXTEM	0.98 (0.948-1.01)	0.123				
CT FIBTEM	1.01 (1.00-1.02)	0.003			1.01 (1.003- 1.02)	0.008
CFT FIBTEM	1.01 (0.994-1.02)	0.369				
MCF FIBTEM	0.96 (0.912-1.01)	0.142				
Alpha angle FIBTEM	0.95 (0.880-1.04)	0.265				
CT VCM	1.00 (0.998-1.00)	0.589				
CFT VCM	1.00 (0.999-1.00)	0.565				
MCF VCM	0.98 (0.95-1.01)	0.159				
Alpha angle VCM	0.99 (0.971-1.02)	0.649				

Quando le due componenti dell'*endpoint* composito sono state analizzate separatamente (*Tabelle 8 e 9*), il valore prognostico del ROTEM è risultato confinato al decesso epato-correlato: l'età (HR 1.09, 95% CI 1.05-1.15; $p<0.001$), il CT dell'EXTEM (HR 1.05, 95% CI 1.02-1.09; $p=0.002$) e il CT del FIBTEM (HR 1.01, 95% CI 1.01-1.02; $p=0.002$) sono risultati tutti associati alla mortalità nel contesto dell'analisi univariata. Nel primo modello, sia l'età (HR 1.12, 95% CI 1.06-1.19; $p<0.001$) sia il CT dell'EXTEM (HR 1.06, 95% CI 1.02-1.09; $p<0.001$) sono rimasti associati in modo indipendente alla mortalità epato-relata, mostrando una modesta entità d'effetto. Nel secondo modello, l'età (HR 1.16, 95% CI 1.03-1.29; $p=0.011$) e il CT del FIBTEM (HR 1.01, 95% CI 1.004-1.02; $p=0.005$) sono anch'essi risultati associati in maniera indipendente all'*outcome*, mostrando nuovamente un'entità d'effetto limitata. Al contrario, per il solo ulteriore scompenso di malattia, unicamente l'età è risultata associata (HR 1.04, 95% CI 1.01-1.08; $p=0.016$), e nessun parametro del ROTEM o del VCM ha raggiunto la significatività statistica nelle analisi univariate o multivariate. Nessun parametro del VCM è risultato associato all'ulteriore scompenso o al decesso epato-relato in alcuno dei modelli considerati.

Tabella 8. Analisi univariate e multivariate dei fattori associati all'ulteriore scompenso durante il follow-up

Variabile	Univariata		Multivariata modello 1 (Età + CT EXTEM)		Multivariata modello 2 (Età + CT FIBTEM)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Sesso						
Maschio	1					
Femmina	1.51 (0.716-3.200)	0.278				
Età	1.04 (1.008-1.081)	0.016	1.04 (1.00-	0.071	1.02 (0.97-	0.455

			1.07)		1.06)	
Eziologia						
Acol-correlata	1					
Virale	0.61 (0.182-2.011)	0.412				
MASLD	1.41 (0.329-6.013)	0.645				
Altro	1.42 (0.685-2.928)	0.347				
MELD	1.03 (0.982-1.080)	0.223				
Child-Pugh						
A	1					
B	0.70 (0.326-1.497)	0.357				
C	1.63 (0.784-3.399)	0.190				
CT INTEM	0.99 (0.993 - 1.006)	0.868				
CFT INTEM	1.00 (0.998-1.004)	0.470				
MCF INTEM	0.98 (0.948-1.021)	0.394				
Alpha angle INTEM	0.98 (0.940-1.019)	0.303				
CT EXTEM	1.01 (0.984-1.042)	0.396	1.01 (0.98-1.04)	0.579		
CFT EXTEM	1.00 (0.997-1.004)	0.827				
MCF EXTEM	0.99 (0.958-1.028)	0.672				
Alpha angle EXTEM	0.99 (0.949-1.025)	0.474				
CT	0.99 (0.959-1.032)	0.765			0.99	0.704

FIBTEM					(0.95-1.03)	
CFT FIBTEM	1.01 (0.988-1.025)	0.694				
MCF FIBTEM	0.96 (0.902-1.028)	0.256				
Alpha angle FIBTEM	0.98 (0.889-1.089)	0.758				
CT VCM	1.00 (0.998-1.004)	0.599				
CFT VCM	1.00 (0.999-1.001)	0.609				
MCF VCM	0.99 (0.954-1.027)	0.579				
Alpha angle VCM	1.00 (0.970-1.030)	0.996				

Tabella 9. Analisi univariate e multivariate dei fattori associati mortalità epato-relata durante il follow-up

Variabile	Univariata		Multivariata modello 1 (Età + CT EXTEM)		Multivariata modello 2 (Età + CT FIBTEM)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Sesso						
Maschio	1					
Femmina	0.76 (0.243-2.345)	0.627				
Età	1.09 (1.049-1.149)	<0.001	1.12 (1.06-	<0.001	1.16 (1.03-	0.011

			1.19)		1.29)	
Eziologia						
Acol-correlata	1					
Virale	1.51 (0.428-5.351)	0.519				
MASLD	3.37 (0.945-12.040)	0.061				
Altro	0.59 (0.191-1.849)	0.370				
MELD	1.04 (0.981-1.112)	0.176				
Child-Pugh						
A	1					
B	0.64 (0.220-1.838)	0.403				
C	1.86 (0.691-5.008)	0.220				
CT INTEM	0.99 (0.987-1.010)	0.824				
CFT INTEM	1.00 (0.998-1.006)	0.410				
MCF INTEM	1.00 (0.956-1.058)	0.828				
Alpha angle INTEM	0.96 (0.906-1.012)	0.122				
CT EXTEM	1.05 (1.019-1.087)	0.002	1.06 (1.02-1.09)	<0.001		
CFT EXTEM	1.00 (0.998-1.006)	0.378				
MCF EXTEM	0.99 (0.949-1.045)	0.869				
Alpha angle EXTEM	0.96 (0.909-1.008)	0.100				

CT FIBTEM	1.01 (1.005-1.022)	0.002			1.01 (1.004- 1.020)	0.005
CFT FIBTEM	1.01 (1.003-1.020)	0.124				
MCF FIBTEM	0.96 (0.875-1.050)	0.360				
Alpha angle FIBTEM	0.96 (0.891-1.041)	0.342				
CT VCM	1.00 (0.996-1.005)	0.864				
CFT VCM	1.00 (0.998-1.001)	0.811				
MCF VCM	0.95 (0.909-1.013)	0.132				
Alpha angle VCM	0.99 (0.947-1.024)	0.441				

5. DISCUSSIONE

Questo rappresenta il primo studio volto a confrontare in modo diretto e prospettico il sistema VCMTM, prodotto dalla compagnia americana Entegriion, e il tradizionale ROTEM, metodica ampiamente consolidata in ambito clinico per valutare il profilo emostatico e coagulativo nei pazienti con cirrosi.

Dal punto di vista epidemiologico, i dati emersi sono in linea con le evidenze attuali. In particolare, la prevalenza del sesso maschile nella nostra coorte conferma l'asimmetria epidemiologica della cirrosi epatica, associata a una maggior esposizione maschile ai principali fattori di rischio.^{7,8} Inoltre, l'eziologia alcool-correlata è risultata essere la forma più frequente, seguita da quella virale, rispecchiando fedelmente l'attuale distribuzione eziologica all'interno del panorama italiano: soprattutto nelle regioni del Nord-Est del Paese, infatti, prevalgono le forme di cirrosi determinate da un consumo dannoso di alcol, mentre le forme virali si concentrano maggiormente nel Centro-Sud.⁹ La maggior parte dei pazienti con epatopatia scompensata presentava una storia pregressa e/o attiva di ascite, avvalorando i precedenti studi in letteratura, secondo cui il versamento ascitico si colloca in cima alla classifica delle più frequenti complicanze della cirrosi epatica.³⁰ A livello emostatico, la gran parte dei soggetti arruolati presentava una trombocitopenia di grado variabile. Tale riscontro conferma come, in condizioni fisiologiche, l'omeostasi piastrinica dipenda strettamente dall'azione congiunta di fegato e milza, la cui alterazione nella patologia cirrotica ne compromette la genesi e il turnover.⁷⁸

In merito ai test viscoelastici (VET), i parametri del sistema VCM e del ROTEM hanno mostrato una correlazione da moderata a forte, indicando una buona concordanza tra i due metodi e supportando il possibile ruolo del VCM, nella pratica clinica, come strumento di valutazione della coagulazione nel paziente affetto da cirrosi epatica. In particolare, i risultati hanno mostrato un comportamento diverso dei parametri del VCM rispetto a quelli del ROTEM all'aumentare della severità della cirrosi: si è osservato un cambiamento più graduale con l'aumentare del grado di severità secondo Child-Pugh, passando dalla classe A alla classe C. Tuttavia, nessuno dei due test è risultato in grado di predire il rischio di scompenso epatico o di mortalità epato-correlata. Tali risultati offrono nuove prospettive sulle prestazioni comparative tra i test viscoelastici privi di attivatori esogeni e i VET

tradizionali basati sull'uso di tali attivatori, nel contesto della cirrosi epatica.

L'analisi di correlazione ha dimostrato una solida concordanza tra VCM e ROTEM, in particolar modo per i parametri CFT ($p=0.75-0.84$), *Alpha angle* ($p=0.80-0.81$), e MCF ($p=0.71-0.73$). Tali risultati appaiono coerenti con i precedenti studi di validazione condotti in altri contesti clinici,^{92,93,98} e confermano che entrambi i test sono in grado di valutare le varie fasi di formazione del coagulo e la sua stabilità, nonostante le loro differenze metodologiche. La solidità di tali correlazioni indica che il sistema VCM possa valutare con buona affidabilità le dinamiche di formazione del coagulo, risultando ampiamente paragonabile al già consolidato sistema ROTEM, estensivamente validato negli ultimi vent'anni nell'ambito della gestione dei pazienti epatopatici.^{99,100}

Tra il VCM e il test FIBTEM del ROTEM è stata dimostrata, invece, una correlazione più debole, la quale indirettamente mette in luce le principali differenze metodologiche esistenti tra i due sistemi. È stato già sottolineato come il FIBTEM si serva della citocalasina D per inibire l'azione delle piastrine, il cui ruolo è di fondamentale importanza nella formazione del coagulo; così facendo, si è in grado di isolare la componente della fibrina, fornendo una valutazione specifica della stabilità meccanica del coagulo in modo dipendente dalla concentrazione di fibrinogeno.⁸⁸ Al contrario, il VCM fornisce una rappresentazione del processo di formazione spontanea del coagulo, priva di inibizione piastrinica, riflettendo il contributo sia delle piastrine sia del fibrinogeno alla robustezza complessiva del coagulo stesso.

I parametri di entrambi i sistemi VCM e ROTEM hanno invece mostrato una concordanza da debole a moderata con il parametro INR ($r=0.20-0.37$): tale risultato avvalorare le attuali evidenze presenti in letteratura, secondo cui i test convenzionali non siano in grado di catturare l'essenza dell'emostasi ribilanciata tipica dei pazienti affetti da cirrosi epatica.^{78,83,101} In particolare, il parametro MCF del ROTEM presenta una correlazione più forte con la conta piastrinica rispetto al sistema VCM ($r=0.73-0.74$ vs. $r=0.35$, rispettivamente). I test ROTEM standard impiegano diverse sostanze, col ruolo di potenti attivatori esogeni dell'emostasi primaria e della cascata della coagulazione, le quali inducono una rapida produzione di trombina. Ciò rende la conta piastrinica il principale fattore limitante nella determinazione della stabilità del coagulo, poiché l'ingente concentrazione di trombina attiva tutte le piastrine disponibili.¹⁰² Il VCM, invece, induce l'attivazione

della coagulazione attraverso il contatto tra il sangue del paziente e le superfici di vetro che compongono le cartucce in cui viene caricato il campione, innescando la via intrinseca inducendo il fattore XII in condizioni più fisiologiche rispetto ai test tradizionali. Tale differenza metodologica potrebbe rendere il VCM un sistema in grado di rappresentare più fedelmente le caratteristiche dell'emostasi ribilanciata del paziente cirrotico, includendo l'equilibrio tra i fattori pro- e anticoagulanti presenti nel sangue intero, nonché il contributo delle piastrine, della polimerizzazione del fibrinogeno e dei fattori plasmatici della coagulazione. Tuttavia, la base meccanicistica di tali osservazioni necessita di ulteriori studi per essere pienamente chiarita.⁸¹

Sia il VCM che il ROTEM hanno mostrato differenze statisticamente significative in relazione alla progressione dello stadio di malattia. Si è osservato, tuttavia, un diverso andamento: mentre il ROTEM è risultato alterato soltanto nelle fasi più avanzate di malattia (Child-Pugh C), con parametri pressoché sovrapponibili nelle classi A e B, i parametri del VCM sono andati incontro a un cambiamento più graduale. In particolare, si è assistito a un significativo progressivo prolungamento del tempo di inizio (CT) e di propagazione (CFT) del coagulo, e a una graduale riduzione della stabilità del coagulo (MCF) e della cinetica di formazione dello stesso (*Alpha angle*), passando da una classe di Child-Pugh A a una C.

La base fisiopatologica delle differenze di sensibilità tra i due sistemi resta incerta, ma potrebbe essere correlata ai tratti specifici della coagulopatia tipica dei pazienti con cirrosi epatica. Nella cirrosi compensata, sebbene i singoli fattori anticoagulanti e procoagulanti possano risultare alterati, la capacità coagulativa globale rimane stabile grazie ai diversi meccanismi di compenso.^{80,103} Questo equilibrio si manifesta in una produzione di trombina normale o quasi normale.⁷⁸ In caso di malattia moderatamente scompensata, possono emergere lievi squilibri emostatici, sebbene la capacità coagulativa globale rimanga pressoché preservata. Tuttavia, nel contesto dell'insufficienza epatica cronica riacutizzata (ACLF), ai test viscoelastici si osserva una franca ipocoagulabilità. Il sistema ROTEM standard potrebbe non essere in grado di rilevare le alterazioni impercettibili della coagulazione tipiche delle prime fasi della malattia, poiché l'uso di attivatori esogeni spinge il sistema coagulativo fino alla sua massima capacità funzionale. Il VCM, invece, grazie al suo approccio privo di sostanze, consente di ottenere una rappresentazione più fedele della situazione *in vivo*, caratterizzata da una minima esposizione al fattore

tissutale e da una cinetica di attivazione fisiologica. Ciò gli permetterebbe di rilevare cambiamenti del sistema emostatico già nei primi stadi della cirrosi. Tuttavia, resta da determinare se tali differenze a livello statistico possano tradursi in distinzioni clinicamente significative. Tale interpretazione risulta in linea con il modello coagulativo *in vivo*, il quale evidenzia come, in condizioni normali, la coagulazione inizi con minime tracce di fattore tissutale e prosegua attraverso un'amplificazione controllata piuttosto che tramite un'attivazione improvvisa.⁷⁸

Nonostante siano emerse delle differenze nella capacità di discriminare la severità della malattia, nessuno dei parametri del VCM e del ROTEM ha mostrato un valore prognostico clinicamente significativo per l'ulteriore scompenso o per la mortalità legata all'insufficienza epatica. Sia il CT del test EXTEM che il CT del test FIBTEM hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa con l'*outcome* composito in due modelli multivariati separati, ma l'entità dell'effetto è risultata modesta (rispettivamente HR di 1.03 e 1.01 per ogni incremento unitario) ed è improbabile che possa fornire informazioni clinicamente rilevanti oltre ai convenzionali punteggi di severità. Invece, i parametri del VCM non hanno mostrato alcuna correlazione significativa con gli *outcomes* clinici né all'analisi univariata né a quella multivariata. Quando le due componenti sono state analizzate separatamente, il valore prognostico mostrato dal ROTEM è risultato guidato interamente dal decesso epato-relato. Nei due modelli multivariati separati, entrambi i parametri del ROTEM (EXTEM e FIBTEM) sono rimasti associati alla mortalità in maniera indipendente (CT EXTEM: HR 1.06, 95% CI 1.02-1.09, $p < 0.001$; CT FIBTEM: HR 1.01, 95% CI 1.004-1.02, $p = 0.005$), sebbene l'entità dell'effetto fosse modesta e difficilmente in grado di rivestire una rilevanza clinica indipendente, al di sopra dei convenzionali punteggi di severità. Al contrario, nessun parametro del ROTEM o del VCM è risultato associato al solo ulteriore scompenso. Il VCM, a sua volta, non ha fornito informazioni utili per nessuno dei due *endpoint* considerati. Tali reperti dovrebbero essere interpretati nel contesto dell'attuale dibattito in merito all'appropriatezza dei test di valutazione dell'emostasi nei pazienti affetti da cirrosi epatica. I test viscoelastici sono stati originariamente progettati con l'intento di guidare le decisioni trasfusionali preoperatorie piuttosto che per predire la progressione di malattia, la quale figura come un processo multifattoriale guidato principalmente dall'ipertensione portale e dall'infiammazione sistemica anziché unicamente dalla disfunzione emostatica. I

nostri risultati appaiono in linea con i precedenti studi che hanno dimostrato che altre alterazioni emostatiche risultano associate agli esiti clinici nell'ambito della cirrosi. Infatti, è stato dimostrato che un aumento dell'aggregazione piastrinica sul sangue intero e una maggiore proporzione di piastrine reticolate sono in grado di predire il rischio di ulteriore scompenso e di decesso nella cirrosi epatica.^{104,105} Allo stesso modo, anche alterazioni del fattore XI della coagulazione sono state associate alla progressione della malattia, sebbene non siano state rilevate correlazioni con l'insorgenza di complicanze trombotico-emorragiche.¹⁰⁶ Questi risultati suggeriscono che specifici *pathway* emostatici, soprattutto quelli correlati alla funzione piastrinica, possano fornire importanti informazioni prognostiche che i test viscoelastici convenzionali normalmente non sono in grado di cogliere. Studi futuri riguardanti il VCM, integranti anche la funzionalità delle piastrine, potrebbero offrire una stratificazione più completa della prognosi dei pazienti epatopatici.

All'interno della nostra coorte di pazienti, non si è verificato alcun episodio di sanguinamento non correlato all'ipertensione portale (nPH). Di conseguenza, non è stato possibile determinare eventuali correlazioni tra i parametri dei sistemi ROTEM e VCM e gli eventi emorragici nPH. Tale riscontro è coerente con la bassa incidenza di sanguinamenti post-procedurali nei pazienti cirrotici, e sottolinea la necessità di campioni più ampi per valutare l'esistenza di queste correlazioni. La relazione tra l'ipocoagulabilità, evidenziata dai test viscoelastici, e gli eventi emorragici non determinati dall'ipertensione portale rimane tuttora controversa. In precedenza, il nostro gruppo ha portato avanti diversi studi in merito, ottenendo dei risultati contrastanti: da un lato, la riduzione della stabilità del coagulo, evidenziata attraverso il sistema TEG (*Maximum Amplitude* <30 mm), sembrava identificare i pazienti con cirrosi epatica scompensata come quelli a maggior rischio di sanguinamento in seguito all'esecuzione di procedure invasive;¹⁰⁷ dall'altro, uno studio effettuato successivamente ha rivelato che eventuali coagulopatie individuate dal sistema ROTEM non erano in grado di predire il rischio di eventi emorragici nei pazienti che andavano incontro a scompenso acuto od insufficienza epatica acuta su cronica.¹⁰⁸ Queste incongruenze potrebbero mettere in luce i limiti dei test viscoelastici (VET), che, nelle loro analisi, non prendono in considerazione i fattori emostatici di derivazione endoteliale. Ciononostante, le strategie trasfusionali guidate dai VET sono state ritenute sicure nel ridurre l'uso di

emocomponenti in contesti non necessari, senza mettere a rischio il paziente dal punto di vista emorragico.^{109,110,111} In tale contesto, l'evidenza che circa un terzo dei pazienti identificati dal ROTEM come portatori di uno stato ipocoagulativo mostrino invece valori normali al VCM merita specifica attenzione. Tali soggetti discordi presentano una conta piastrinica significativamente più elevata, valori di INR più bassi, una bilirubina inferiore e un punteggio MELD più basso rispetto ai pazienti classificati come ipocoagulabili su entrambe le piattaforme; ciò suggerisce che tale discordanza possa riflettere le differenze presenti nelle condizioni di attivazione tra i due sistemi. Nei pazienti con funzione epatica preservata, l'attivazione sovrafisiologica del ROTEM potrebbe dare origine ad un tracciato con carattere ipocoagulativo nonostante un bilancio emostatico integrato che il VCM, in condizioni di attivazione più fisiologiche, classifica all'interno dell'intervallo di riferimento. Questo solleva la questione se i test viscoelastici privi di attivatori esogeni possano ulteriormente migliorare la strategia trasfusionale, permettendo di stratificare i pazienti e di identificare con maggiore accuratezza chi realmente necessita di emocomponenti. Tuttavia, tale evidenza non può, da sola, supportare tale utilizzo nella pratica clinica e richiederà una validazione in studi interventistici che valutino gli *outcomes* emorragici.

Durante il periodo di follow-up, all'interno della nostra coorte in nessun paziente è stata osservata la comparsa di trombosi della vena porta. Tale riscontro ha posto un limite alla determinazione del ruolo dei parametri VCM e ROTEM nel predire le complicanze trombotiche. Studi già presenti in letteratura hanno dimostrato che il ROTEM è in grado di individuare gli stati ipercoagulativi associati ad un aumentato rischio di trombosi venosa portale nei pazienti affetti da cirrosi epatica evoluta in epatocarcinoma.¹¹² Considerato che si è preferito escludere i pazienti affetti da carcinoma epatocellulare per evitare interferenze dovute allo stato procoagulante che caratterizza i soggetti affetti da patologie neoplastiche, i nostri risultati non possono essere estrapolati a tale popolazione ad alto rischio. Resta ancora da indagare se il VCM, con il suo approccio esente dall'uso di attivatori esogeni che restituisce una più fedele rappresentazione di ciò che realmente accade *in vivo*, possa fornire ulteriori informazioni prognostiche circa lo sviluppo di trombosi venosa portale nei pazienti cirrotici.

È necessario riconoscere diversi limiti del nostro studio. Nonostante la nostra coorte monocentrica di 110 pazienti seguiti prospetticamente costituisca il primo studio

comparativo dei sistemi VCM e ROTEM nell'ambito della cirrosi epatica, la ridotta numerosità del campione potrebbe aver limitato la nostra capacità di individuare eventuali associazioni con gli *outcome* clinici, data la bassa incidenza di eventi trombotico-emorragici in questa popolazione. Il numero limitato di eventi ha ridotto la potenza statistica nel rilevare associazioni prognostiche modeste. I VET sono stati eseguiti solo al momento dell'inclusione nello studio e potrebbero non cogliere l'evoluzione dinamica della coagulopatia durante il follow-up. I coefficienti di variazione intra-metodo non sono stati calcolati in quanto il protocollo era stato concepito per valutare la concordanza tra le piattaforme piuttosto che la precisione del singolo dispositivo. Pertanto, prima di introdurre il VCM nella gestione emostatica dei pazienti con cirrosi, futuri studi dovrebbero valutare il coefficiente di variazione (CV) o la deviazione standard relativa (RSD) del test in questa specifica popolazione. Infine, le basi meccanicistiche delle differenze osservate tra VCM e ROTEM rimangono speculative e necessitano di ulteriori studi per essere pienamente comprese.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, questo confronto prospettico ha mostrato che il sistema VCMTM presenta una buona concordanza tecnica con il ROTEM per quanto riguarda i principali parametri viscoelastici nei pazienti affetti da cirrosi epatica. I parametri del VCM hanno dimostrato un cambiamento più graduale attraverso le tre classi di severità secondo Child-Pugh rispetto al ROTEM, permettendo di individuare le precoci alterazioni emostatiche e coagulative che caratterizzano le prime fasi della cirrosi, e quindi di stratificare i pazienti con maggiore accuratezza. Il sistema tradizionale ROTEM, invece, pur presentando delle alterazioni nella classe di severità maggiore (classe C), non è in grado di discernere alla stessa maniera i pazienti con un grado di malattia lieve-moderato (classe A e B), restituendo risultati pressoché sovrapponibili. Queste discrepanze probabilmente riflettono le diversità metodologiche esistenti tra i due sistemi. Tuttavia, è ancora da determinare se tali differenze statistiche possano tradursi in distinzioni clinicamente significative. Bisogna sottolineare, inoltre, come né i parametri del VCM né quelli del ROTEM abbiano mostrato un valore prognostico indipendente per la progressione della malattia, rafforzando il concetto secondo cui, per quanto noto, i test viscoelastici non dovrebbero essere impiegati come strumenti prognostici isolati nella cirrosi. Qualsiasi inferenza su quale piattaforma viscoelastica sia preferibile in specifici scenari clinici, come la guida alle decisioni trasfusionali, rimane puramente speculativa e richiederà studi interventistici dedicati. Ciononostante, questi risultati supportano la fattibilità tecnica del VCM come alternativa pratica per i test viscoelastici *point-of-care* (POC) in situazioni in cui portabilità e facilità d'uso sono essenziali. A differenza del ROTEM, che richiede una gestione più complessa del campione e dei reagenti, rendendo necessaria la presenza di personale adeguatamente formato, il VCM si distingue per la sua compattezza e semplicità d'uso, permettendone un impiego agevole al letto del paziente. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici interventistici per determinare se eventuali protocolli clinici guidati dal sistema VCM possano effettivamente migliorare gli *outcomes* dei pazienti, soprattutto in contesti come la gestione delle trasfusioni di emocomponenti e la pianificazione delle procedure invasive.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
2. Fadlallah H, El Masri D, Bahmad HF, Abou-Kheir W, El Masri J. Update on the Complications and Management of Liver Cirrhosis. *Med Sci (Basel)*. 2025 Feb 5;13(1):13. doi: 10.3390/medsci13010013. PMID: 39982238; PMCID: PMC11843904.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16298014.
4. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022 Jan;76(1):202-207. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.018. Epub 2021 Jun 23. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):757. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.023. PMID: 34157322.
5. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017 Mar;66(3):541-553. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312670. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28053053; PMCID: PMC5534763.
6. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;20(6):388-398. doi: 10.1038/s41575-023-00759-2. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977794; PMCID: PMC10043867.
7. Xiao S, Xie W, Zhang Y, Lei L, Pan Y. Changing epidemiology of cirrhosis from 2010 to 2019: results from the Global Burden Disease study 2019. *Ann Med*. 2023;55(2):2252326. doi: 10.1080/07853890.2023.2252326. PMID: 37647379; PMCID: PMC10469427.
8. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30266282.
9. Russo FP, Saracco G. Cirrosi epatica e sue complicanze. In: *Unigastro. Malattie dell'apparato digerente*. Ediz. 2019-2022. Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2019. p.265-278.
10. Zheng P, Dou Y, Wang Q. Immune response and treatment targets of chronic hepatitis B virus infection: innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 22;13:1206720. doi: 10.3389/fcimb.2023.1206720. PMID: 37424786; PMCID: PMC10324618.
11. Sagnelli C, Sica A, Creta M, Calogero A, Ciccozzi M, Sagnelli E.

- Epidemiological and clinical aspects of hepatitis B virus infection in Italy over the last 50 years. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 14;28(26):3081-3091. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3081. PMID: 36051347; PMCID: PMC9331523.
12. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol*. 2020 Dec;69(4):391-399. doi: 10.33073/pjm-2020-044. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33574867; PMCID: PMC7812357.
 13. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 14;27(26):4182-4193. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4182. PMID: 34326618; PMCID: PMC8311536.
 14. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1802-1813. doi: 10.1001/jama.2018.3795. Erratum in: *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1202. doi: 10.1001/jama.2018.9637. PMID: 29715359.
 15. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242. PMID: 37943548.
 16. Snyder H, Satiya J, Bernstein D. Hepatitis C. In: *Hepatology*. Elsevier; 2025:633-653. doi:10.1016/B978-0-443-26710-9.00022-5.
 17. Wang LS, D'Souza LS, Jacobson IM. Hepatitis C-A clinical review. *J Med Virol*. 2016 Nov;88(11):1844-55. doi: 10.1002/jmv.24554. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27097298.
 18. Thrift, A., El-Serag, H. & Kanwal, F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 122–132 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.176>
 19. Martinez MA, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses*. 2020 Dec 29;13(1):41. doi: 10.3390/v13010041. PMID: 33383891; PMCID: PMC7824680.
 20. Hernández-Évole H, Jiménez-Esquivel N, Pose E, Bataller R. Alcohol-associated liver disease: Epidemiology and management. *Ann Hepatol*. 2024 Jan-Feb;29(1):101162. doi: 10.1016/j.aohp.2023.101162. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37832648.
 21. Mirowski K, Balicka-Ślusarczyk B, Hydzik P, Zwolińska-Wcisło M. Alcohol-associated liver disease - a current overview. *Folia Med Cracov*. 2024 Sep 15;64(2):93-104. doi: 10.24425/fmc.2024.150156. PMID: 39324682.
 22. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990226.
 23. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology,

- global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol.* 2023 Sep;79(3):842-852. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.036. Epub 2023 May 9. PMID: 37169151.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38851997.
 25. Hagström H, Shang Y, Hegmar H, Nasr P. Natural history and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Oct;9(10):944-956. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00193-6. PMID: 39243773.
 26. Bhandari A, Mahajan R. Skin Changes in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug;12(4):1215-1224. doi: 10.1016/j.jceh.2021.12.013. Epub 2021 Dec 28. PMID: 35814509; PMCID: PMC9257870.
 27. Ramos-e-Silva M, Chaves Azevedo-e-Silva M, Carneiro SC. Hair, nail, and pigment changes in major systemic disease. *Clin Dermatol.* 2008 May-Jun;26(3):296-305. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.019. PMID: 18640527.
 28. Liu Y, Zhao Y, Gao X, Liu J, Ji F, Hsu YC, Li Z, Nguyen MH. Recognizing skin conditions in patients with cirrhosis: a narrative review. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):3017-3029. doi: 10.1080/07853890.2022.2138961. PMID: 36308406; PMCID: PMC9629063.
 29. Guixé-Muntet S, Quesada-Vázquez S, Gracia-Sancho J. Pathophysiology and therapeutic options for cirrhotic portal hypertension. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jul;9(7):646-663. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00438-7. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38642564.
 30. Abraldes JG, Caraceni P, Ghabril M, Garcia-Tsao G. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(8):2100-2109. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.019. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972759; PMCID: PMC11097249.
 31. Lan T, Chen M, Tang C, Deltenre P. Recent developments in the management of ascites in cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2024 Mar;12(2):261-272. doi: 10.1002/ueg2.12539. Epub 2024 Feb 10. PMID: 38340308; PMCID: PMC10954428.
 32. Xu X, Ding H, Jia J, Wei L, Duan Z, Tang C, Linghu E, Nan Y, Han Y, Xu J, Zhuang H. Chinese guidelines on the management of ascites in cirrhosis : Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. *Hepatol Int.* 2024 Aug;18(4):1071-1089. doi: 10.1007/s12072-024-10697-z. Epub 2024 Jul 9. PMID: 38980598.

33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1207. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.009. PMID: 29653741.
34. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):1014-1048. doi: 10.1002/hep.31884. Erratum in: *Hepatology*. 2024 Nov 1;80(5):E89. doi: 10.1097/HEP.0000000000000983. PMID: 33942342.
35. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and Management of Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2020 Aug;24(3):335-350. doi: 10.1016/j.cld.2020.04.011. Epub 2020 May 31. PMID: 32620275; PMCID: PMC11090175.
36. Reiberger T, Bucsics T, Paternostro R, Pfisterer N, Riedl F, Mandorfer M. Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis-Should We Treat Them? *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(4):301-315. doi: 10.1007/s11901-018-0420-z. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30546995; PMCID: PMC6267385.
37. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T, Jovanovic I, Awadie H, Hernandez-Gea V, Tantau M, Ebigbo A, Ibrahim M, Vlachogiannakos J, Burgmans MC, Rosasco R, Triantafyllou K. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022 Nov;54(11):1094-1120. doi: 10.1055/a-1939-4887. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36174643.
38. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):823-32. doi: 10.1056/NEJMra0901512. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):490. Dosage error in article text. PMID: 20200386.
39. Villanueva C, Escorsell À, Villanueva C, et al. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Current Hepatology Reports* 2014 13:3 2014-06-21;13(3), doi:10.1007/s11901-014-0241-7.
40. Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024 Apr;166(4):588-604.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.306. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38246506.
41. Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Oct;29(4):891-908. doi: 10.3350/cmh.2023.0024. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37050843; PMCID: PMC10577351.

42. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687. PMID: 32928750.
43. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z. PMID: 30706420; PMCID: PMC6416238.
44. Kibble H, Shawcross DL. The assessment and management of cirrhotic patients with encephalopathy. *United European Gastroenterol J*. 2024 Mar;12(2):187-193. doi: 10.1002/ueg2.12530. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38180440; PMCID: PMC10954429.
45. Fallahzadeh MA, Rahimi RS. Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;20(8S):S9-S19. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.034. PMID: 35940731.
46. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, Marchesini G, Merli M, Ponziani FR, Riggio O, Scarpignato C. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2019 Feb;51(2):190-205. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.035. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30606696.
47. Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Aug;75(2):442-453. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.029. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930474.
48. Loudin M, Ahn J. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Aug;51(7):579-585. doi: 10.1097/MCG.0000000000000834. PMID: 28489645.
49. Davis JPE, Lim JK, Francis FF, Ahn J. AGA Clinical Practice Update on Management of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2025 Feb;168(2):396-404.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.038. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39708000.
50. Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, Singal AG, Yang JD. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2025 Feb;31(Suppl):S228-S254. doi: 10.3350/cmh.2024.0824. Epub 2024 Dec 26. PMID: 39722614; PMCID: PMC11925437.
51. Giannini EG, Galli A. Neoplasie epatocellulari e vascolari. In: *Unigastro. Malattie dell'apparato digerente*. Ediz. 2019-2022. Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2019. p.279-284.
52. Chedid MF, Kruel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruel CDP, Scaffaro LA, Chedid AD. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. *Arq Bras Cir Dig*. 2017

- Oct-Dec;30(4):272-278. doi: 10.1590/0102-6720201700040011. PMID: 29340553; PMCID: PMC5793147.
53. Alawya B, Constantinou C. Hepatocellular Carcinoma: a Narrative Review on Current Knowledge and Future Prospects. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Jul;24(7):711-724. doi: 10.1007/s11864-023-01098-9. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37103744.
 54. Juanola A, Pose E, Ginès P. Liver Cirrhosis: ancient disease, new challenge. *Med Clin (Barc)*. 2025 Mar 14;164(5):238-246. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2024.11.002. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39732564.
 55. Virarkar M, Morani AC, Taggart MW, Bhosale P. Liver Fibrosis Assessment. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021 Aug;42(4):381-389. doi: 10.1053/j.sult.2021.03.003. Epub 2021 Mar 25. PMID: 34130850.
 56. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020 Jul;69(7):1343-1352. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317593. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066623; PMCID: PMC7945956.
 57. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(48): 18131-18150 [PMID: 25561782 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18131]
 58. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.
 59. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con cirrosi epatica. [Internet]. Roma: AISF; 2019 [citato il 26 Febbraio 2026] https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/cirrosi_web-1.pdf
 60. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G, Bosch J. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1180-1211. doi: 10.1097/HEP.0000000000000647. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870298.
 61. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85. PMID: 4950264.
 62. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9. doi: 10.1002/bjs.1800600817. PMID: 4541913.
 63. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. 2023

- Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31194448. [Citato l'1 Marzo 2026]
64. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987 Jul-Aug;7(4):660-4. doi: 10.1002/hep.1840070408. PMID: 3610046.
 65. Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(1):6-13. PMID: 24713804; PMCID: PMC3959341.
 66. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):110-22. doi: 10.1055/s-2008-1040325. PMID: 18293281.
 67. Baumgartner K, Cooper J, Smith A, St Louis J. Liver Disease: Cirrhosis. *FP Essent*. 2021 Dec;511:36-43. PMID: 34855340.
 68. Diaz LA, Arab JP, Idalsoaga F, Perelli J, Vega J, Dirchwolf M, Carreño J, Samith B, Valério C, Moreira RO, Acevedo M, Brahm J, Hernández N, Gadano A, Oliveira CP, Arrese M, Castro-Narro G, Pessoa MG. Updated recommendations for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) by the Latin American working group. *Ann Hepatol*. 2025 Jul-Dec;30(2):101903. doi: 10.1016/j.aohep.2025.101903. Epub 2025 Mar 13. PMID: 40089151.
 69. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144956; PMCID: PMC6657019.
 70. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Feb;113(2):175-194. doi: 10.1038/ajg.2017.469. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29336434; PMCID: PMC6524956.
 71. Kranzler HR. Overview of Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry*. 2023 Aug 1;180(8):565-572. doi: 10.1176/appi.ajp.20230488. PMID: 37525595.
 72. Ciancio A, Di Marco V. Epatiti virali. In: Unigastro. *Malattie dell'apparato digerente*. Ediz. 2019-2022. Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2019. p.213-224.
 73. Rajbhandari R, Nguyen VH, Knoble A, Fricker G, Chung RT. Advances in the management of hepatitis B. *BMJ*. 2025 Jun 3;389:e079579. doi: 10.1136/bmj-2024-079579. PMID: 40461178.
 74. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2023 Jun;43(6):1183-1194. doi: 10.1111/liv.15559.

- Epub 2023 Apr 17. PMID: 36897563.
75. Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S344-51. doi: 10.1097/MCG.0b013e318157e500. PMID: 17975487.
 76. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS. *J Hepatol*. 2025 Jul;83(1):177-210. doi: 10.1016/j.jhep.2025.01.029. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40180845.
 77. Burra P, Villa E. Trapianto di fegato. In: Unigastro. *Malattie dell'apparato digerente*. Ediz. 2019-2022. Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2019. p.289-298.
 78. Zanetto A, Campello E, Senzolo M, Simioni P. The evolving knowledge on primary hemostasis in patients with cirrhosis: A comprehensive review. *Hepatology*. 2024 Feb 1;79(2):460-481. doi: 10.1097/HEP.0000000000000349. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36825598.
 79. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J, Tripodi A. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr;19(4):1116-1122. doi: 10.1111/jth.15239. PMID: 33792172; PMCID: PMC8252070.
 80. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):1039-46. doi: 10.1002/hep.21303. PMID: 17006940.
 81. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):53-61. doi: 10.1002/hep.21231. PMID: 16799972.
 82. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):878-85. doi: 10.1182/blood-2010-02-261891. Epub 2010 Apr 16. PMID: 20400681.
 83. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannuccio Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):553-8. doi: 10.1002/hep.20569. PMID: 15726661.
 84. Zanetto A, Northup P, Roberts L, Senzolo M. Haemostasis in cirrhosis: Understanding destabilising factors during acute decompensation. *J Hepatol*. 2023 May;78(5):1037-1047. doi: 10.1016/j.jhep.2023.01.010. Epub 2023 Jan

25. PMID: 36708812.
85. Zanetto A, Simioni P. A step forward toward understanding the complex dynamics of coagulation in patients with cirrhosis. *J Thromb Haemost.* 2023 Jun;21(6):1426-1428. doi: 10.1016/j.jtha.2023.02.012. PMID: 37179073.
86. Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, Intagliata NM. Viscoelastic Testing in Liver Disease. *Ann Hepatol.* 2018 Mar 1;17(2):205-213. doi: 10.5604/01.3001.0010.8635. PMID: 29469043.
87. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1366-75. doi: 10.1213/ane.0b013e318168b367. PMID: 18420846.
88. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014 Feb;89(2):228-32. doi: 10.1002/ajh.23599. PMID: 24123050.
89. Panigada M, Meli A, Scotti E, Properzi P, Brioni M, Kamel S, Ghirardello S, Scudeller L, Dalton HJ, Grasselli G. Viscoelastic Coagulation Monitor as a Novel Device to Assess Coagulation at the Bedside. A Single-Center Experience During the COVID-19 Pandemic. *ASAIO J.* 2021 Mar 1;67(3):254-262. doi: 10.1097/MAT.0000000000001380. PMID: 33627598.
90. Radicioni M, Massetti V, Bini V, Troiani S. Impact of blood sampling technique on reproducibility of viscoelastic coagulation monitor (VCM™) system test results in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):6998-7004. doi: 10.1080/14767058.2021.1933935. Epub 2021 Jul 25. PMID: 34304670.
91. Burke A, Reems M, Spriggs M. Point-of-care viscoelastic coagulation monitor parameters in Amazon parrots (*Amazona spp.*). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2024 May-Jun;34(3):238-244. doi: 10.1111/vec.13386. Epub 2024 May 18. PMID: 38761063.
92. Rosati, T., Jandrey, K. E., Burges, J. W. & Kent, M. S. Establishment of a reference interval for a novel viscoelastic coagulometer and comparison with thromboelastography in healthy cats. *Vet Clin Pathol* 49, 660–664 (2020).
93. Hennink I, Peters L, van Geest G, Adamik KN. Evaluation of a Viscoelastic Coagulation Monitoring System (VCM Vet®) and Its Correlation with Thromboelastometry (ROTEM®) in Diseased and Healthy Dogs. *Animals (Basel).* 2023 Jan 25;13(3):405. doi: 10.3390/ani13030405. PMID: 36766294; PMCID: PMC9913587.
94. Amelio GS, Raffaeli G, Amodeo I, Gulden S, Cortesi V, Manzoni F, Pesenti N, Ghirardello S, Mosca F, Cavallaro G. Hemostatic Evaluation With Viscoelastic Coagulation Monitor: A Nicu Experience. *Front Pediatr.* 2022 May 10;10:910646. doi: 10.3389/fped.2022.910646. PMID: 35620150;

PMCID: PMC9127261.

95. Panigada M, Meli A, Forastieri Molinari A, Grazioli L, Giani M, Ceriani D, Bianchi C, Passarelli MT, Consonni D, Grasselli G. Agreement Between Viscoelastic Coagulation Monitor (VCM), TEG 5000, and Coagulation Tests in Critically Ill Patients: A Multicenter Study. *ASAIO J.* 2023 Jun 1;69(6):e230-e239. doi: 10.1097/MAT.0000000000001932. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37019087. Panigada M, Meli A, Forastieri Molinari A, Grazioli L, Giani M, Ceriani D, Bianchi C, Passarelli MT, Consonni D, Grasselli G. Agreement Between Viscoelastic Coagulation Monitor (VCM), TEG 5000, and Coagulation Tests in Critically Ill Patients: A Multicenter Study. *ASAIO J.* 2023 Jun 1;69(6):e230-e239. doi: 10.1097/MAT.0000000000001932. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37019087.
96. Ferrante EA, Blasier KR, Givens TB, Lloyd CA, Fischer TJ, Viola F. A Novel Device for the Evaluation of Hemostatic Function in Critical Care Settings. *Anesth Analg.* 2016 Dec;123(6):1372-1379. doi: 10.1213/ANE.0000000000001413. PMID: 27224934; PMCID: PMC5536171.
97. Scalabrino E, Padovan L, Clerici M, Chantarangkul V, Biliou S, Peyvandi F, Tripodi A. Thromboelastometry. Reproducibility of duplicate measurement performed by the RoTem® device. *Thromb Res.* 2018 Dec;172:139-141. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.030. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30412836.
98. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Tripodi A, Thachil J. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022 Jan;20(1):39-47. doi: 10.1111/jth.15562. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34661370.
99. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F; faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost.* 2018 Aug;118(8):1491-1506. doi: 10.1055/s-0038-1666861. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30060258; PMCID: PMC6202935.
100. Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int.* 2013 Aug;33(7):961-74. doi: 10.1111/liv.12158. Epub 2013 May 3. PMID: 23638693.
101. Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion.* 2005 Sep;45(9):1413-25. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00546.x. PMID: 16131373.
102. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables

- in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):751-8. doi: 10.1213/ane.0b013e3181966675. PMID: 19224779.
103. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN, Lisman T, Valla DC. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Jan;73(1):366-413. doi: 10.1002/hep.31646. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33219529.
 104. Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Farinati F, Russo FP, Tormene D, Burra P, Senzolo M, Simioni P. Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death. *J Hepatol*. 2022 Sep;77(3):660-669. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.009. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35364225.
 105. Zanetto A, Toffanin S, Campello E, Radu CM, Gavasso S, Burra P, Russo FP, Senzolo M, Simioni P. Reticulated platelets are increased and hyper-activated in patients with cirrhosis, especially those with poor outcome. *Dig Liver Dis*. 2024 Aug;56(8):1327-1334. doi: 10.1016/j.dld.2024.03.007. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38553338.
 106. Zanetto A, Campello E, Spiezia L, Gavasso S, Bulato C, Burra P, Russo FP, Senzolo M, Simioni P. Coagulation factor XI in cirrhosis does not predict thrombo-hemorrhagic complications and hepatic decompensation. *Dig Liver Dis*. 2024 Dec;56(12):2111-2117. doi: 10.1016/j.dld.2024.05.020. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38834381.
 107. Zanetto A, Rinder HM, Senzolo M, Simioni P, Garcia-Tsao G. Reduced Clot Stability by Thromboelastography as a Potential Indicator of Procedure-Related Bleeding in Decompensated Cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2020 Dec 12;5(2):272-282. doi: 10.1002/hep4.1641. PMID: 33553974; PMCID: PMC7850311.
 108. Campello E, Zanetto A, Bulato C, Maggiolo S, Spiezia L, Russo FP, Gavasso S, Mazzeo P, Tormene D, Burra P, Angeli P, Senzolo M, Simioni P. Coagulopathy is not predictive of bleeding in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2021 Oct;41(10):2455-2466. doi: 10.1111/liv.15001. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34219335; PMCID: PMC8518681.
 109. Shenoy A, Louissaint J, Shannon C, Tapper EB, Lok AS. Viscoelastic Testing Prior to Non-surgical Procedures Reduces Blood Product Use Without Increasing Bleeding Risk in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2022 Nov;67(11):5290-5299. doi: 10.1007/s10620-021-07376-6. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122595; PMCID: PMC9352812.
 110. Rout G, Shalimar, Gunjan D, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, Nayak B. Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*.

2020 Mar;54(3):255-262. doi: 10.1097/MCG.0000000000001214. PMID: 31008867.

111. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, Gerunda GE, di Benedetto F, Garcia-Tsao G, Villa E. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):566-73. doi: 10.1002/hep.28148. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26340411.
112. Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, Cillo U, Radu C, Sartorello F, Spiezia L, Campello E, Rodriguez-Castro K, Ferrarese A, Farinati F, Burra P, Simioni P. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2017 Apr;49(4):440-445. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.019. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28109767.