

Gastrointestinal Mucosal Changes in Portal Hypertension

มนัสชนก จิรัชวรงค์
คู่ขวัญ สวัสดิทิพานิชย์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์

เราพบว่าในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อทางเดินอาหารขึ้นแต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดแน่ชัด อย่างไรก็ตาม เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงที่ระบบหลอดเลือดขนาดเล็กๆ ทำให้หลอดเลือดเสียหายและเกิดการซ่อมแซมตัวเอง แล้วจึงมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ขึ้น แต่หลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่นั้นมีความผิดปกติทั้งขนาดและจำนวน ซึ่งถ้าความผิดปกตินั้นเกิดขึ้นที่เยื่อกระเพาะอาหาร (portal hypertensive gastropathy) จะเป็นสาเหตุทำให้มีเลือดออกในทางเดินอาหารได้ แต่หากเกิดขึ้นในลำไส้เล็ก (portal hypertensive enteropathy) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรือผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการซิดเรื้อรังได้ และหากความผิดปกติเกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ (portal hypertensive colopathy) ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารที่คล้ายกับภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) ได้

ในที่นี้จะกล่าวถึงความผิดปกติของเยื่อทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง ทั้งที่เกิดขึ้นในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่

Portal hypertensive gastropathy (PHG)

บทนำและคำนิยาม

ความผิดปกติของเยื่อกระเพาะอาหารในภาวะความดันหลอดเลือด



พอร์ทัลสูงเป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยตับแข็ง (cirrhotic portal hypertension) และผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงที่ไม่ใช่ตับแข็ง (non-cirrhotic portal hypertension) เป็นผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการเลือดออกในทางเดินอาหารได้โดยมีความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงเลือดออกรุนแรงมากได้

ลักษณะที่ตรวจพบได้จากการส่องกล้องทางเดินอาหารคือมีเยื่อบุคล้ายหนังงู โดยอาจมีหรือไม่มีจุดสีแดงได้ (mosaic-like pattern resembles the skin of a snake, with or without red spots)¹ ซึ่งในอดีตมักมีการแปลผลว่าเป็นจุดเลือดออกจากกระเพาะอาหารอักเสบในผู้ป่วยตับแข็ง (hemorrhagic gastritis) แต่เมื่อตัดชิ้นเนื้อมาตรวจกลับไม่พบการอักเสบ โดยพบว่ามีคามผิดปกติของหลอดเลือด² และต่อมาจึงมีการเรียกชื่อว่า ความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive gastropathy; PHG)

ระบาดวิทยา

ภาวะนี้พบได้ร้อยละ 20-98 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง^{1,3-9} โอกาสที่จะพบภาวะนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย^{1,3-7} ได้แก่ Child-Pugh score การพบหลอดเลือดขอดในหลอดอาหาร (esophageal varices) การได้รับการรักษาหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารด้วยวิธี sclerotherapy หรือ band ligation

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าน่าจะเป็นผลมาจากภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง เนื่องจากมีรายงานการวิจัยสนับสนุนว่า เมื่อรักษาภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงด้วยการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) แล้ว ภาวะ PHG ดีขึ้น^{11,12} แต่ในบางการวิจัยก็ไม่พบความสัมพันธ์^{6,7,9,13}

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิด PHG^{4,6,8-10,14-19} พบว่ามีความสัมพันธ์กับ endoscopic treatment สำหรับ esophageal varices สัมพันธ์กับภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง

ความรุนแรงของโรคตับ การติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* นอกจากนี้ยังพบว่า endoscopic treatment สำหรับ esophageal varices นั้นจะเพิ่มอุบัติการณ์และความรุนแรงของ PHG แต่เป็นแบบชั่วคราวและหายได้²⁰⁻²³

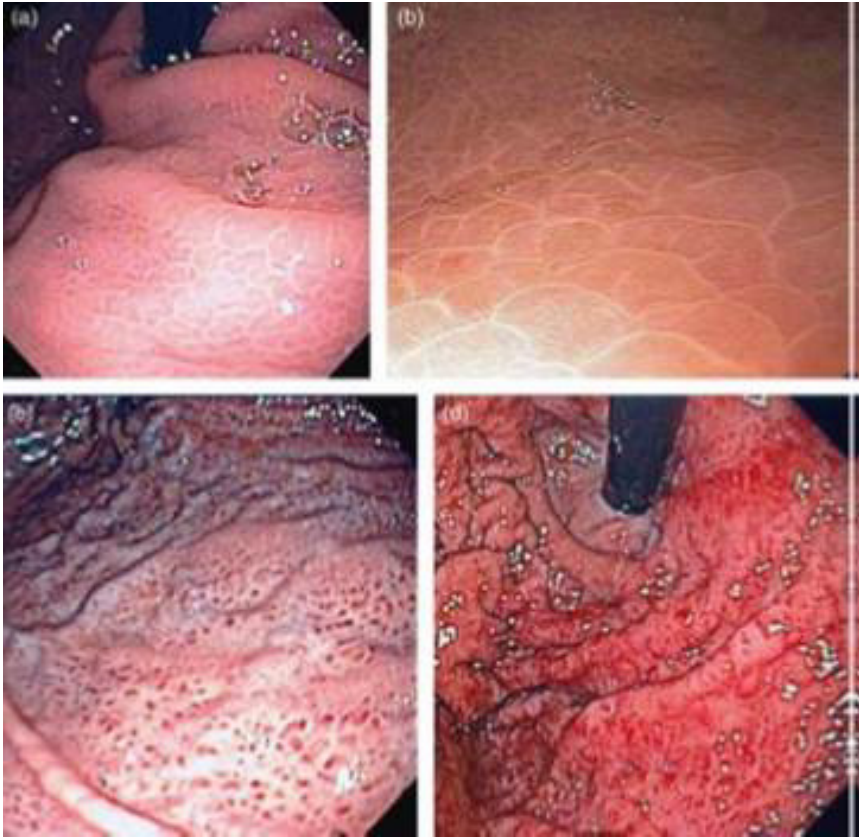
บางรายงานการวิจัยเชื่อว่า PHG เกิดจากการที่หลอดเลือดปลายทางในกระเพาะอาหารอุดตัน ทำให้ตรวจพบหลอดเลือดบวมจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร^{11,13,20,24} ในทางตรงกันข้ามบางรายงานการวิจัยเชื่อว่า ภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงส่งผลให้เยื่อบุกระเพาะอาหารสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซมตัวเอง (healing) และขาดกลไกการป้องกันตัวเองของเยื่อ (mucosal defense) ทำให้เกิดความเสียหายจนเลือดออกได้^{25,26} นอกจากนี้ ความผิดปกติของระบบหมุนเวียนโลหิตยังส่งผลให้เนื้อเยื่อขาดเลือด^{27,28} และหลอดเลือดจะสร้างสารบางชนิดที่ทำให้เกิดความเสียหายแก่เยื่อ ได้แก่ nitric oxide, oxygen free radicals, endothelin-1, tumor necrosis factor และ prostaglandins²⁹⁻³³

แม้จะมีการศึกษามากมาย แต่ความรู้เรื่องกลไกการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

การวินิจฉัย

McCormack และคณะ² ให้การวินิจฉัย PHG จากการส่องกล้อง โดยตรวจพบลักษณะ “mosaic-like pattern” ซึ่งได้กล่าวบรรยายไว้ว่ามีลักษณะเป็นบริเวณที่พบเยื่อบุกระเพาะอาหารอักเสบแดงหลายตำแหน่ง มีลักษณะเป็นสีเหลี่ยมจัตุรัสหรือสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัดหรือรูปเพชร ล้อมรอบด้วยขอบตาข่ายสีขาวหรือเหลือง และพบจุดสีแดงคล้ายผลเชอร์รี่ (multiple erythematous areas, rectangular or diamond-shaped, outlined by a delicate white or yellowish network; red point lesions, cherry red spots) หากเป็นชนิดที่เรียกว่า “scarlatina type” จะพบเป็นลักษณะผื่นที่มีจุดสีน้ำตาลหรือจุดสีแดงขนาดเล็ก (petechiae)³⁴⁻³⁷ (ภาพที่ 1)

แต่การวินิจฉัยโดย New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Oesophageal Varices (NIEC)³⁸ ใช้ลักษณะเยื่อบุทางเดินอาหาร



ภาพที่ 1 ภาพถ่ายแสดงลักษณะของ portal hypertensive gastropathy (PHG) จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น

ที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร 2 แบบ คือ 1) “mosaic-like pattern” และ 2) red marks ได้แก่ รอยโรคที่เป็นจุดสีแดง มีหลายขนาด ผิวเรียบหรืออาจยื่นเข้ามาในโพรงกระเพาะอาหารเล็กน้อย (red lesions of variable diameter, flat or slightly protruding into the lumen of the stomach) โดยมักพบที่ตำแหน่ง body และ fundus^{34,35} แต่อาจพบได้ตลอดทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยโดยวิธีอื่นๆ เช่น การกลืนกล้องแคปซูล (capsule endoscopy) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) หรือการตรวจทางเดินอาหาร

ส่วนต้นด้วยการกลืนแป้งแบเรียม (upper GI study) ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยมากนัก

ในการตรวจวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า มีความผิดปกติทั้งจำนวนและขนาดของหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอยในเยื่อบุกระเพาะอาหารชั้น mucosa และ submucosa ซึ่งการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยนั้นอาจทำให้มีโอกาสเลือดออกได้ แต่ก็ยังไม่มีรายงานการวิจัยระบุชัดเจนว่าการตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาจะเพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร

สำหรับการจำแนกระดับความรุนแรงของ PHG ยังเป็นที่ถกเถียงอยู่ แต่พอสรุปได้ดัง**ตารางที่ 1** จากรายงานของ NIEC³⁸, McCormack² และ Tanoue³⁹

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความรุนแรงของ portal hypertensive gastropathy (PHG)³⁸

Classification	NIEC	McCormack et al.	Tanoue et al.
Category	Two-category system	Two-category system	Three-category system
Mild	“Mosaic-like pattern” Mild: diffusely pink areola Moderate: flat red spot in centre of pink areola Severe: diffusely red areola	Fine speckling or “scarlatina” type of rash Superficial reddening “Snake-skin” pattern	Grade 1: Mild reddening Congestive mucosa
Moderate	Not considered	Not considered	Grade 2: Severe redness and a fine reticular pattern separating areas of raised mucosa
Severe	“Red marks”: Red lesions of variable diameter, flat or slightly protruding. Discrete or confluent	Cherry red spots, confluent or not Diffuse hemorrhage	Grade 3: Grade 2 plus point bleeding

NIEC, New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Oesophageal Varices.

พบว่า การจำแนกความรุนแรงเป็น mild และ severe ดีกว่า จำแนกเป็น mild, moderate และ severe ทั้งในแง่ของ intra- และ inter-observer agreement และ reproducibility อีกทั้งสามารถบอกความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกได้ คือ พบร้อยละ 3.5-31 ใน mild form และ ร้อยละ 38-62 ใน severe form ดังนั้น Baveno III⁴⁰ จึงแนะนำให้ใช้การจำแนกตาม NIEC

มีการวิจัยที่นำลักษณะความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่ตรวจพบดังกล่าวมาเป็นตัวบ่งชี้ในการวินิจฉัยภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง พบว่ามีค่า specificity มากกว่าร้อยละ 95^{10,37} แต่ค่า sensitivity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย

ถ้าส่องกล้องพบหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารร่วมกับ PHG จะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง⁴¹

การส่องกล้องทางเดินอาหารพบ “mosaic-like pattern” ไม่ได้จำเพาะต่อ PHG เท่านั้น แต่ยังพบในภาวะอื่นได้ เช่น gastric antral vascular ectasia (GAVE) หรือ watermelon stomach โดยมีลักษณะดังนี้ คือ เป็นแถบเส้นตรงสีแดงที่แยกกันโดยเยื่อบุปกติ และเห็นเป็นลักษณะคล้ายแตงโม (linear red stripes, separated by normal mucosa, giving the appearance of a watermelon) พบบ่อยที่ antrum สองภาวะนี้มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ภาวะ GAVE พบในโรคตับแข็งได้ แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา beta blocker และการรักษาด้วย TIPS^{12,42} และยังพบในโรคอื่นได้ เช่น โรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune) และโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) เช่น atrophic gastritis, scleroderma, sclerodactily และ pernicious anemia เป็นต้น

นอกจากภาวะ GAVE แล้ว “mosaic pattern” ยังพบใน acute simple gastritis ได้อีกด้วย โดยเฉพาะสาเหตุมาจากยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และ การติดเชื้อ *H. pylori* แต่ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจะพบเซลล์อักเสบ ร่วมกับมีการขยายตัวของหลอดเลือดขนาดเล็กเฉพาะในชั้น mucosa (prominent inflammatory cell infiltrate with minor vascular dilation and only affects



ตารางที่ 2 ความแตกต่างระหว่างภาวะ portal hypertensive gastropathy (PHG) และ gastric antral vascular ectasia (GAVE)

	PHG	GAVE
Predominant location	Body and fundus	antrum
Classic endoscopic appearance	Mosaic like pattern or red marks	Linear red stripes separated by normal mucosa
Histology	Mild to moderate dilation of veins and capillaries of gastric mucosa and submucosa. No changes in vessel walls	Marked dilation of capillaries and venules in gastric mucosa and submucosa with areas of intimal thickening and thrombi
Portal hypertension	Always present	Can be seen without portal hypertension
Associated conditions	Only seen in conditions that cause portal hypertension	Autoimmune and connective tissue diseases (scleroderma, pernicious anemia, hypothyroidism), liver cirrhosis
Endoscopic therapy	No	Yes, argon plasma coagulation preferred
Response to β -blockers and TIPS	Yes	No

the mucosa)³⁶ ส่วนภาวะอื่นที่พบได้แต่น้อยได้แก่ polycythemia⁴³, gastric purpura⁴⁴ และ Osler Weber Rendu disease

การดำเนินโรค

อุบัติการณ์ของ PHG ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องเพื่อตรวจหาหลอดเลือดผิดปกติในหลอดอาหาร พบได้ร้อยละ 30-45 และจากการศึกษาของ Merli⁵ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3 ใน 1 ปี ร้อยละ 10 ใน 2 ปี และร้อยละ 24 ใน 3 ปี ส่วนที่เป็น severe form นั้นพบน้อยกว่าร้อยละ 10 และมีความเกี่ยวข้องกับการรักษา

หลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยรายใหม่^{3-6,9,15,22}

จากการศึกษาของ Sarin⁹ พบว่า PHG มีความสัมพันธ์กับการมีหลอดเลือดชดในหลอดเลือดและกระเพาะอาหาร มากกว่าการมีหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารเพียงอย่างเดียว (42 vs 11%, $p < 0.01$)

ปัจจุบัน AASLD guideline⁴⁵ แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารซ้ำทุก 1-3 ปี หลังส่องไม่พบหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยตับวายเรื้อรัง (decompensated cirrhosis) ส่วนการส่องกล้องพบ PHG นั้น **ไม่ใช่**ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางเดินอาหารซ้ำ

เมื่อติดตามไป ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 30-60) PHG จะไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนน้อยที่มีการเปลี่ยนแปลง พบว่าเปลี่ยนจาก mild ไปเป็น severe form (ร้อยละ 30) แต่ก็สามารถหายเองได้ถึงร้อยละ 20³⁻⁵

การวัดหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารเพิ่มอุบัติการณ์ของ PHG ได้ โดยจะพบได้ร้อยละ 44 แต่เป็นแบบชั่วคราว²² และมีเพียงการศึกษาเดียวที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ Child-Pugh scores⁴

การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

1. เลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลัน

พบอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 2-12³⁻⁵ โดย Gostout⁴⁶ พบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG เพียงร้อยละ 0.8 จากจำนวนผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารทั้งหมด และพบร้อยละ 8 ในผู้ป่วยโรคตับ นอกจากนี้ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันของผู้ป่วยกับการมีหรือไม่มีและขนาดของหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหาร รวมทั้งประวัติการได้รับการรักษาหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารมาก่อน³

2. เลือดออกในทางเดินอาหารเรื้อรัง

พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3-26³⁻⁵ โดยพบทั้ง mild และ severe form จากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ^{47,48} ให้คำนิยามการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่แตกต่างกัน และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตที่แน่ชัด



การรักษาและป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหาร (ตารางที่ 3)

1. การรักษาเลือดออกเฉียบพลันในทางเดินอาหาร

การรักษาทางยาเพื่อลดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัล ได้แก่ propranolol⁴⁹, octreotide⁵⁰, terlipressin^{49,51} การรักษาโดยการส่องกล้องและใช้ argon plasma coagulation, sclerotherapy และ coagulation therapy with the heater probe ในกรณีพบเลือดออกไม่มาก

แต่การเกิดเลือดออกจาก PHG ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการทำ TIPS หรือ shunt surgery เพราะมีความเสี่ยงสูง

2. การป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG

ในกรณีที่เป็น mild form และไม่มีหลอดเลือดขดในหลอดอาหารไม่จำเป็นต้องให้ยาป้องกัน แต่ถ้ามีหลอดเลือดขดในหลอดอาหารควรให้ยา propranolol

ในกรณีที่เป็น severe form ไม่ว่าจะมียาหรือไม่มียาหลอดเลือดขดในหลอดอาหาร มีคำแนะนำว่าควรให้ยาป้องกัน^{48,49}

ในกรณีมีเลือดออกในทางเดินอาหารเรื้อรังจาก PHG ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่าควรให้การป้องกันหรือไม่ แต่ควรให้ยาบำรุงเลือด (newer IV iron formulations)

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาและป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG

Acute bleeding	Octreotide
	Terlipressin or vasopressin
	Propranolol
	TIPS
Chronic bleeding	Not enough evidence for recommendations.
	Propranolol or TIPS could be considered.
Prevention of first bleeding	Not enough evidence for recommendations.
	Propranolol could be considered in severe PHG.
Prevention of recurrent bleeding	Propranolol

PHG, portal hypertensive gastropathy; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Gastric antral vascular ectasia (GAVE)

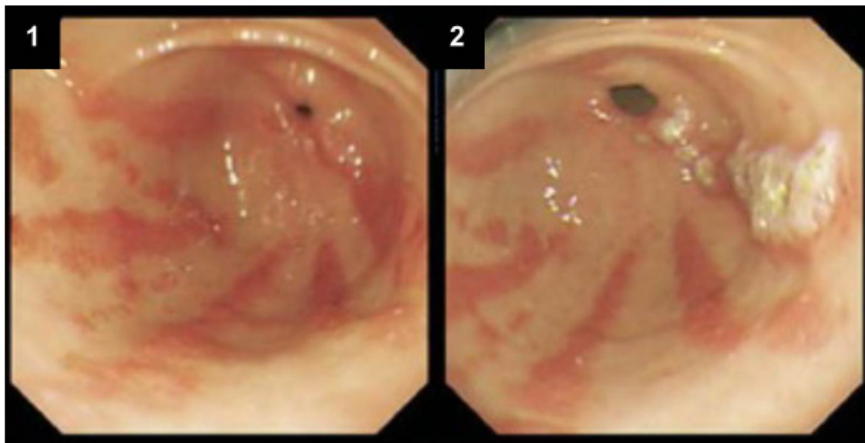
บทนำ

มีการกล่าวถึงครั้งแรกโดย Rider⁵³ ในปี 1953 โดยพบในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการซีดแบบขาดธาตุเหล็ก และวินิจฉัยโดยการส่องกล้องทางเดินอาหาร และความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคพบการอักเสบแบบเรื้อรัง ชั้น submucosa บวม และมีการขยายของหลอดเลือดดำ (chronic inflammation and edematous submucosa with large, dilated veins) ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะเพาะอาหารอักเสบแบบกัดกร่อนร่วมกับการพบการยืดขยายผิดปกติของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอย (an erosive type of gastritis with marked venocapillary ectasia)

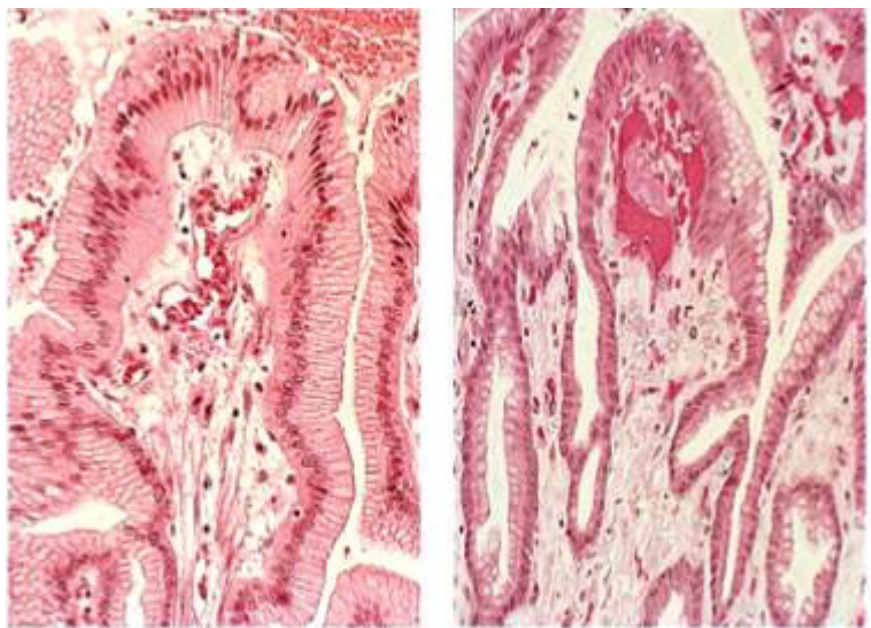
ต่อมาในปี 1984 Jabbari⁵⁴ บรรยายลักษณะของ GAVE ว่าเป็นรอย흔ที่เห็นแถวของหลอดเลือดยืดขยายผิดปกติคล้ายสีแดงตามแนวภาวะเพาะอาหารส่วนปลาย (antral fold) ไปที่ภาวะเพาะอาหารส่วนท้ายที่เปิดสู่ลำไส้เล็กดูโอดีนัม (pylorus), [longitudinal antral fold converging on the pylorus, containing visible columns of tortuous red ectatic vessels] ผลทางจุลพยาธิวิทยาพบว่าการเพิ่มจำนวนเซลล์มากกว่าปกติ (hyperplasia) ของชั้นเยื่อเมือก (mucosa) ร่วมกับการยืดขยายผิดปกติของหลอดเลือดฝอยและมีลิ้มเลือดอุดตัน มีการเพิ่มจำนวนเซลล์มากกว่าปกติของกล้ามเนื้อเรียบและพังผืด (fibromuscular) ของชั้น lamina propria และมีหลอดเลือดผิดปกติในชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosa) [hyperplasia of the mucosa with capillary ectasia and thrombosis, fibromuscular hyperplasia of the lamina propria and abnormal vessels in the submucosa] และจากการส่องกล้องทางเดินอาหารบรรยายว่ามีลักษณะคล้ายแตงโม (watermelon stomach) (ภาพที่ 2, 3)

ระบาดวิทยา

พบเป็นสาเหตุของเลือดออกในภาวะเพาะอาหารได้ร้อยละ 4 ในจำนวน



ภาพที่ 2 การส่องกล้องกระเพาะอาหารใน GAVE; 1) ลักษณะหลอดเลือดที่ยืดขยายผิดปกติตามแนว
ยาวของกระเพาะอาหาร, 2) หลังให้การรักษาด้วย argon plasma ที่แนวด้านขวามือ



ภาพที่ 3 จุลพยาธิวิทยาแสดงให้เห็นหลอดเลือดยืดขยายผิดปกติใน GAVE

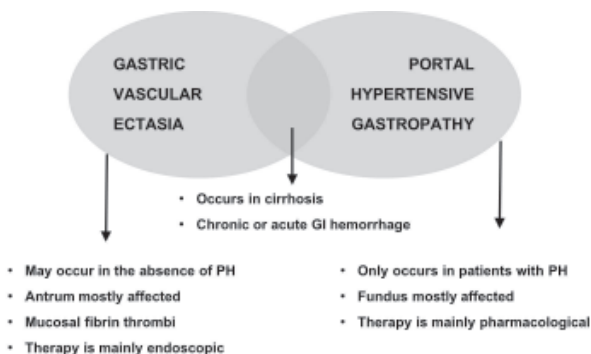
ผู้ป่วยที่ไม่มีหลอดเลือดหดในหลอดอาหาร⁵⁶ และในผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกซ่อนเร้น (occult bleeding) มักทำให้เกิดอาการซีดแบบขาดธาตุเหล็ก และต้องได้รับเลือดหรือมาด้วยเลือดออกมากในทางเดินอาหาร

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยอาจมาด้วยการอุดตันบริเวณทางออกของกระเพาะอาหาร (gastric outlet obstruction)⁵⁷ และสามารถพบโรคตับร่วมด้วยร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่เป็น GAVE⁵⁸

ผู้ป่วย GAVE ที่ไม่ได้เป็นโรคตับแข็ง พบว่าร้อยละ 62 เป็นโรคมิติตันเนื้อเยื่อตนเองและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ร้อยละ 31 เป็น Raynaud's phenomenon และร้อยละ 20 เป็น sclerodactily⁵⁹ นอกจากนี้ยังพบในโรคหนังแข็ง ภายหลังการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก โรคไตวายเรื้อรัง โรคหัวใจขาดเลือด โรคความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ โรคไขทางพันธุกรรมของเมดิเตอร์เรเนียน (familial Mediterranean fever) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว⁵⁹⁻⁶²

ปัจจุบันมีการรายงานว่าภาวะตับแข็งทำให้เกิดลักษณะของ GAVE แบบทั่วๆ (diffuse appearance of GAVE) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นตับแข็งมักพบเป็นแบบจำเพาะคล้ายแตงโม (a typical stripy watermelon appearance)^{63,64} และพบว่าผู้ป่วยเป็นผู้หญิงร้อยละ 71 อายุเฉลี่ยประมาณ 73 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยตับแข็งมักพบเป็นผู้ชายร้อยละ 75 และอายุเฉลี่ย 65 ปี^{59,65}

การแยกโรคระหว่าง PHG และ GAVE (ตารางที่ 2 และ ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 ลักษณะความเหมือนและต่างของ PHG และ GAVE

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เพราะมีเพียงการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนน้อย แต่มีหลักฐานค่อนข้างแน่ชัดว่า GAVE ไม่มีความสัมพันธ์กับ PHG⁶⁶

มีผู้เสนอว่า GAVE อาจจะเกี่ยวข้องกับภาวะ achlorhydria ทำให้มีระดับ gastrin สูงขึ้น และมีระดับ pepsinogen ลดลง^{59,66} เป็นที่ทราบแล้วว่า gastrin ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) แต่ยังไม่มีการยืนยันว่าเป็นสาเหตุให้เกิด GAVE หรือไม่⁶⁷ ซึ่งจากการศึกษาของ Quintero⁶⁶ พบว่า ระดับ gastrin จะสูงขึ้นในกลุ่มที่เป็นตับแข็งและเป็น GAVE มากกว่ากลุ่มที่เป็นตับแข็ง และไม่มี GAVE และมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Gostout⁵⁹ ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเนื้อเยื่อตนเอง แต่ในทางกลับกัน Payen⁶⁸ ได้ศึกษาเกี่ยวกับระดับ gastrin ในผู้ป่วยตับแข็ง พบว่ามีระดับต่ำกว่าปกติ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่อง prostaglandin ที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด พบว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็น GAVE มีระดับ prostaglandin มากกว่าในกลุ่มที่ไม่มี GAVE⁶⁹

ในด้านลักษณะจุลพยาธิวิทยา จากการศึกษาของ Loes และ Pode⁷⁰ พบผู้ป่วย GAVE 1 รายมี การเพิ่มขึ้นของเยื่อบุผิวทั้งภายในและภายนอกของเซลล์ระบบประสาทต่อมไร้ท่อ (extra- and intra-epithelial proliferations of neuroendocrine cells) ที่อยู่ใกล้กับหลอดเลือดที่ยืดขยาย (ectatic blood vessels) และพบสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อ 5-hydroxytryptamine และ vasoactive inhibitory peptide เป็นที่มาของแนวคิดที่ว่า การหลั่งสารสื่อประสาทเหล่านี้ อาจเป็นสาเหตุให้เกิด GAVE ได้

ส่วน Chameua⁷¹ ได้ทำการศึกษาการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วนปลาย (antrum) โดยใช้อัลตราซาวด์ พบมีการเพิ่มขึ้นของการบีบตัวใน ผู้ป่วย GAVE และผู้ป่วยตับแข็ง สนับสนุนแนวคิดของ Quintero⁶⁶ ที่ว่าความเครียดเชิงกล (mechanical stress) อาจเป็นสาเหตุของการเกิด GAVE โดยการบีบตัวที่ผิดปกติของ antrum ทำให้มีการยื่นของ antral mucosa เข้าไปในวงแหวนของรอยต่อ



กระเพาะอาหารกับลำไส้เล็กดูโอติ่นม (pyrolic ring) จึงทำให้เกิดการกดเน้นตามแนวยาว (accentuated longitudinal folds) และกระตุ้นการสร้างของกล้ามเนื้อเรียบและพังผืด (fibromuscular) มากขึ้น และทำให้หลอดเลือดยืดขยาย (ectatic vessels)

การรักษา

ได้แก่ การรักษาตามอาการ การใช้ยา การรักษาด้วยการส่องกล้อง และการรักษาด้วยการผ่าตัด (ตารางที่ 4)

1. การรักษาตามอาการ

ได้แก่การรักษาเมื่อมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น การให้น้ำสารน้ำเลือด และยาบำรุงเลือด

2. การรักษาด้วยยา

การให้ยา corticosteroids เพื่อหยุดเลือดออกจาก GAVE ได้ผล 4 ใน 11 ราย^{55,74-84} และมีรายงานเกี่ยวกับการใช้ estrogen และ progesterone ได้ผล

ตารางที่ 4 การดูแลรักษาผู้ป่วย PHG และ GAVE

	PHG	GAVE
asymptomatic	No therapy	No therapy
Chronic bleeding		
General measures	Iron replacement therapy	Iron replacement therapy
	Transfusion when necessary	Transfusion when necessary
Specific measures	Betablockers	Argon plasma coagulation
Acute bleeding		
General measures	Adequate resuscitation	Adequate resuscitation
	Hb between 7 and 8 g/dL	Hb between 7 and 8 g/dL in
	in cirrhosis	in cirrhosis
	Antibiotics	Antibiotics in cirrhosis
Specific measures	Vasoactive medication	Endoscopic therapy
Rescue therapy	TIPS	Surgery

ในผู้ป่วยเหล่านี้^{81,85-87}

สำหรับยา tranexamic acid มีรายงานการใช้ยานี้ในผู้ป่วย 2 ราย พบว่าสามารถรักษาอาการเลือดออกได้⁸⁸ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่ได้ผลจากการรักษาด้วย thalidomide⁸⁹, alpha-interferon, calcitonin และ cyproheptadine^{76,90-91} ด้วย

ส่วนการใช้ยา propranolol และการรักษาด้วย TIPS พบว่าไม่ช่วยลดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร^{72,73} ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบ GAVE ร่วมกับตับแข็ง

3. การรักษาด้วยการส่องกล้อง

ได้แก่ การรักษาด้วย sclerotherapy⁹², heater probe⁹³ และ laser photocoagulation^{94,59} สำหรับ laser photocoagulation โดยการใช้ neodymium: yttrium aluminium-garnet laser (Nd: YAG-laser) ได้ผลดีและสามารถลดความจำเป็นในการให้เลือดได้ 12 ใน 13 คน (ตารางที่ 5) การรักษาด้วย argon plasma coagulation ได้ผลดีแต่ต้องทำซ้ำบ่อยๆ⁹⁵⁻⁹⁶ โดยเกิดผลข้างเคียงได้ คือกระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน⁹⁷ ส่วนการรัดหลอดเลือดขอดมีรายงานว่าได้ผลดีในผู้ป่วยหนึ่งราย⁹⁸

4. การรักษาด้วยการผ่าตัด

Anorectomy เคยเป็นการรักษาก่อนที่จะมีการรักษาผ่านการส่องกล้อง

ตารางที่ 5 ผลการรักษา GAVE ด้วย Nd: YAG laser

Study	Patients	Follow-up	No further transfusions required	Comment
Goustout et al.	45	Median 2 years (2-72 months)	86%	
Liberski et al.	10	Mean 4.4 years (2-8 years)	100%	5 patients dying of unrelated causes were excluded
Bjorkman and Buchi	4	Mean 2.9 years	100%	1 patient required retreatment

แต่ในปัจจุบันไม่มีการทำแล้ว เพราะอัตราการเสียชีวิตสูง^{65,78,99}

ความผิดปกติของเยื่อลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive enteropathy)

บทนำ

ความผิดปกติของเยื่อลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง จากการศึกษาของ Luis¹⁰⁰ พบความชุกของการเกิดภาวะนี้ร้อยละ 8.4-25 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง¹⁰⁰⁻¹⁰³ และสัมพันธ์กับภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงรวมทั้งหลอดเลือดขนาดใหญ่ และการรักษาหลอดเลือดขดด้วยการส่องกล้อง ปัจจุบันมีเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจพบพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็กได้มากขึ้น ทั้ง push enteroscopy, double balloon enteroscopy และ capsule endoscopy จึงมีการศึกษาภาวะนี้มากขึ้น

อาการแสดง

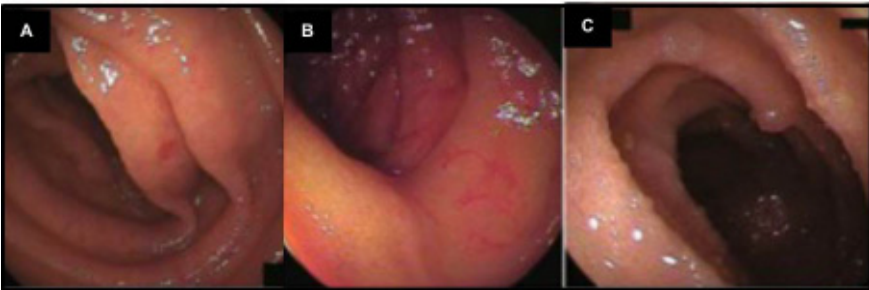
พบว่าภาวะนี้เป็นสาเหตุให้มีเลือดออกในทางเดินอาหารได้ แต่ส่วนใหญ่มักมีเลือดออกจากหลอดเลือดขดในลำไส้เล็กมากกว่า¹⁰⁵ จากการศึกษาของ Rana¹⁰⁶ พบว่า มากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง จะเกิดความผิดปกติของไอเลียม (ileopathy) ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของ PHG แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดขดที่หลอดเลือดอาหารหรือทวารหนัก และไม่สัมพันธ์กับการรักษาหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร

การวินิจฉัย

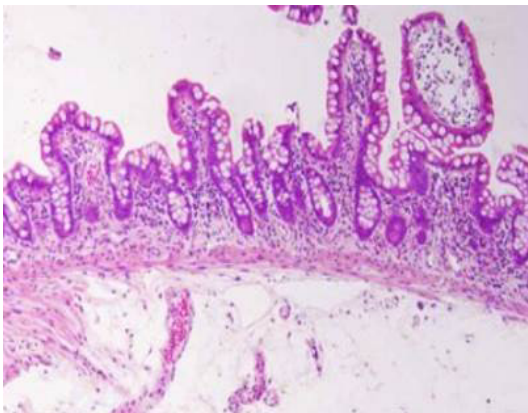
จากการส่องกล้องลำไส้เล็กพบผื่นแดง หลอดเลือดฝอยพอง เยื่อเมือกบวมแดง ร่วมกับการบวมและกลมขึ้นของชนโบกพัด (erythema, telangiectasia, erythematous mucosa with rounded and swollen mucosal villi) โดยมีลักษณะคล้ายไข่ปลาเฮอรัริง (Herring roe appearance) (ภาพที่ 5)

จากจุลพยาธิวิทยาพบว่ามีการบวมน้ำของหลอดเลือดเป็นปื้นๆ หรือทั่วๆ ไปในชั้นเยื่อเมือกของดูโอดีนัม (presence of a congestive vascular pattern, patchy or diffuse, of the duodenal mucosa) โดยเกณฑ์การตัดออก คือ duodenal erosions or ulcers¹⁰⁰

จากการศึกษาของ Higaki¹⁰⁴ พบลักษณะ herring roe appearance คือมีการบวมของชั้น lamina propria และ submucosa พบ villi มีขนาดสั้นและกว้าง โดยมีอัตราส่วนความยาวต่อความกว้างลดลง (ภาพที่ 6) ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดความ



ภาพที่ 5 ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องตรวจลำไส้เล็กในภาวะ portal hypertensive enteropathy
A: erythema B: telangiectasia C: Herring roe appearance



ภาพที่ 6 แสดงภาพทางจุลพยาธิวิทยาของ portal hypertensive enteropathy ที่มีลักษณะบวมของชั้น lamina propria และ submucosa



ผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับขนาดของม้ามและจำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลงด้วย

การรักษา

พบว่าความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงดีขึ้นเมื่อมีการปลูกถ่ายตับ แต่ยังเป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย

ความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive colopathy)

บทนำ

พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงร้อยละ 48-52¹⁰⁷⁻¹²¹ ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะซีดเรื้อรัง

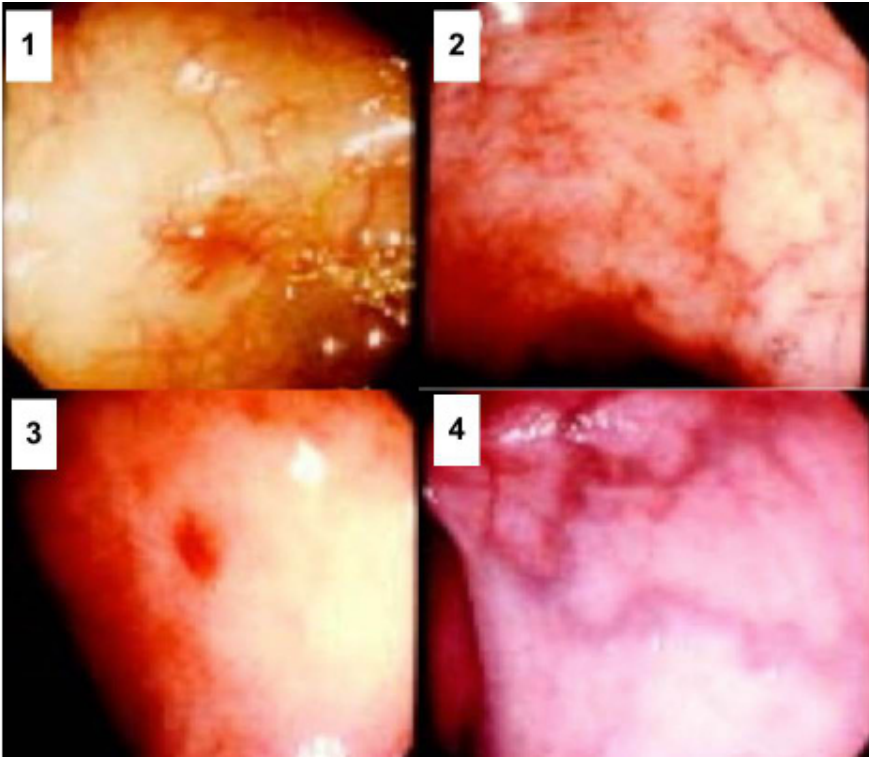
การวินิจฉัย

จากการศึกษาของ Keiichi¹²² แบ่ง portal hypertensive colopathy ออกเป็น 4 ชนิด จากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (ภาพที่ 7) ได้แก่

- 1) Solitary vascular ectasias พบมากที่ transverse and ascending colon (ร้อยละ 55)
- 2) Diffuse vascular ectasias พบมากที่ลำไส้ส่วนขวา (ร้อยละ 45)
- 3) Redness พบทั่วไป
- 4) blue vein พบใน rectum

การรักษา

ให้การรักษาเมื่อมีเลือดออกในทางเดินอาหาร แต่การให้ยา beta blocker ไม่ได้ทำให้รอยโรคดีขึ้นจน 123 อย่างไรก็ตาม ยังพบว่าการใช้ยา beta blocker และ



ภาพที่ 7 ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องในภาวะ portal hypertensive colopathy 1) solitary vascular ectasia 2) diffuse vascular ectasia 3) redness of mucosa 4) blue veins

nitroglycerine ทำให้ความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันโลหิตเลือดพอร์ทัลสูงดีขึ้นได้^{124,125}

สรุป

รอยโรคที่ขึ้นเยื่อเมือก (mucosal lesion) ที่พบในภาวะความดันโลหิตเลือดพอร์ทัลสูงนั้นพบได้บ่อย โดยพบได้ตั้งแต่ที่กระเพาะอาหารจนถึงลำไส้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะชืดหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยทำได้โดยการส่องกล้องตรวจในทางเดินอาหาร และใช้ลักษณะ

ทางจุลพยาธิวิทยาเป็นการยืนยันการวินิจฉัยในรอยโรคที่คล้ายกัน เช่น ใช้ในการแยก
ระหว่าง PHG กับ GAVE หรือ *H. pylori* related gastritis

การรักษาจะทำเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อน หรือเพื่อลดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัล โดยใช้ยา non-selective beta blocker และเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง
กับยาหรือเกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง อาจพิจารณาทำ TIPS หรือปลูกถ่ายตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2973-8.
2. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut.* 1985;26:1226-32.
3. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello hospital. *Gastroenterology.* 1990;99:1558-64.
4. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology.* 2000;119:181-7.
5. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1959-65.
6. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Sakai T, Tayama C, Masumoto H, et al. Portal-hypertensive gastropathy develops less in patients with cirrhosis and fundal varices. *J Hepatol.* 1997;26:1235-41.
7. Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, Takagi K, Oho K, Nishizono M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102:2060-5.



8. Fontana RJ, Sanyal AJ, Mehta S, Doherty MC, Neuschwander-Tetri BA, Everson GT, et al. Portal Hypertensive gastropathy in chronic Hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C Trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:983-92.
9. Sarin S, Sreenivas D, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1992;102:994-9.
10. Sarin SK, Misra SP, Singal A, Thorat V, Broor SL. Evaluation of the incidence and significance of the "Mosaic Pattern" in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:1235-9.
11. Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyanishi K, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1155-9.
12. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist D, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118:905-11.
13. Ohta M, Yamaguchi S, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery.* 2002;131:S165-70.
14. Merkel C, Schilliti M, Bighin R, Bellini B, Angeli P, Bolognesi M, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a hemodynamic study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:269-74.
15. Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol.* 1996;91:554-8.
16. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafgat F, Malik K, et al. Effect on band ligation in portal hypertensive gastropathy and development of fundal varices. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18:32-5.
17. Chaves DM, Sakai P, Mucenic M, Iriya K, Iriya Y, Ishioka S. Comparative study of portal hypertensive gastropathy in schistosomiasis and hepatic cirrhosis.



- Endoscopy. 2002;34:199-202.
18. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology*. 1987;93:1054-61.
 19. Pan WD, Xun RY, Chen YM. Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002;1:527-31.
 20. Yuksel O, Koklu S, Arhan M, Yolcu OF, Ertugrul I, Odemis B, et al. Effects of esophageal varices eradication on portal hypertensive gastropathy and fundal varices: a retrospective and comparative study. *Dig Dis Sci*. 2006;51:27-30.
 21. Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:71-4.
 22. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2888-93.
 23. Hou MC, Lin HC, Chen CH, Kuo BI, Perng CL, Lee FY, et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:139-44.
 24. Gupta R, Sawant P, Parameshwar RV, Lele VR, Kulhalli PM, Mahajani SS. Gastric mucosal blood flow and hepatic perfusion index in patients with portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:921-6.
 25. Perini R, Camara P, Ferraz J. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: translating basic research into clinical practice. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:150-8.
 26. Ferraz J, Wallace J. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:S73-8.
 27. Tamawski AS, Sarfeh IJ, Stachura J, Hajduczek A, Bui HX, Dabross W, et al. Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa.



- Hepatology. 1988;8:1488-94.
28. Albillos A, Colombato LA, Enriquez R, Ng OC, Sikuler E, Groszmann RJ. Sequence of morphological and hemodynamic changes of gastric microvessels in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102:2066-70.
 29. Ferraz JGP, Tigley A, Wallace JL. Paradoxical effects of L- arginine on gastric mucosal integrity. *Eur J Pharmacol*. 1994;260:107-11.
 30. Migoh S, Hashizume M, Tsugawa K, Tanoue K, Sugimachi K. Role of endothelin-1 in congestive gastropathy in Liver International (2010) 2010JohnWiley&SonsA/S portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:142-7.
 31. Lopez-Talavera J, Merrill W, Groszmann R. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in pre-hepatic portal hypertensive rats. *Gastroenterology*. 1995;108:761-7.
 32. Payen JL, Cales P, Pienkowski P, Sozzani P, Kervran A, Frexinos J, et al. Weakness of mucosal barrier in portal hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effects of propranolol and enprostil. *J Hepatol*. 1995;23:689-96.
 33. Kawanaka H, Tomikawa M, Jones MK, Szabo IL, Pai R, Baatar D, et al. Defective mitogen-activated protein kinase (ERK2) signaling in gastric mucosa of portal hypertensive rats: potential therapeutic implications. *Hepatology*. 2001;34:990-9.
 34. Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology*. 1990;98:156-62.
 35. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Pisciotta G, Fontana N. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological, and clinical correlations. *Gastroenterology*. 1991;101:472-8.
 36. Triger D, Hosking S. The gastric mucosa in portal hypertension. *J Hepatol*. 1989;8:267-72.
 37. Papazian A, Braillon A, Dupas JL, Sevenet F, Capron JP. Portal hypertensive gastropathy: an endoscopic study. *Gut*. 1986;27:1199-203.
 38. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R,




- et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol.* 1994;21:461-7.
39. Tanoue K, Hashizume M, Wada H, Ohta M, Kitano S, Sugimachi K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1992;38:582-5.
40. De Franchis. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno II Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* 2000;33:846-52.
41. Oberti F, Burtin P, Maiga M, Valsesia E, Pilette C, Cales P, et al. Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis: independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:148-57.
42. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tasse D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-42.
43. Misra S, Dwivedi M, Misra V, Barthwal R. Portal-hypertensive-gastropathy-like changes in a patient with secondary polycythemia: reversal of endoscopic and histopathologic changes with phlebotomy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:924-6.
44. Hsu R, Desta T, Leung J. Gastric purpura: an unusual endoscopic feature in gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:527-29.
45. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:922-38.
46. Gostout C, Viggiano T, Balm R. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2030-3.
47. De Franchis R. Portal hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic



- Strategies. Oxford: Blackwell Science, 1996;30-55.
48. Perez-Ayuso RM, Pigue JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431-4.
 49. Hosking S, Kennedy H, Seddon I, Triger D. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology*. 1987;7:437-41.
 50. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Control of bleeding in portal hypertensive gastropathy: comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy. A controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:973-9.
 51. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:483-94.
 52. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, Hulek P, Lata J, Petrtyl J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1161-6.
 53. Karajeh M, Hurlstone D, Stephenson T, Ray-Chaudhuri D, Gleeson D. Refractory bleeding from portal hypertensive gastropathy: a further novel role for thalidomide therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:545-8.
 54. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology*. 1953;24:118-23.
 55. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinneer DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterol* 1984;87:1165-70.
 56. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy*. 2004;36:68-72.
 57. Tuveri M, Borsezio V, Gabbas A, Mura G. Gastric antral vascular ectasia - an unusual cause of gastric outlet obstruction: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:503-5.



58. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:898-900.
59. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:256-63.
60. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, Durtschi MB, Hayashi A, Malik R, et al: Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:223-9.
61. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:157-65.
62. Takahashi T, Miya T, Oki M, Sugawara N, Yoshimoto M, Tsujisaki M. Severe hemorrhage from gastric antral vascular ectasia developed in a patient with AML. *Int J Hematol.* 2006;83:467-8.
63. Ito M, Uchida Y, Kamano S, Kawabata H, Nishioka M. Clinical comparison between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:764-70.
64. Chaves DM, Sakai P, Oliveira CV, Cheng S, Ishioka S. Watermelon stomach: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. *Arq Gastroenterol.* 2006;43:191-5.
65. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tasse D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-42.
66. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology.* 1987;93:1054-61.
67. Guth P, Smith E. The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation. *Gastroenterology.* 1976;17:700-8.

- 
68. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1995;108:138-44.
 69. Samperal E, Perez-Ayuso RM, Poca E, Bordas JM, Gaya J, Pigue JM. Increased gastric PGE2 biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:138-44.
 70. Lowes JR, Rode J. Neuroendocrine cell proliferations in gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterology*. 1989;97:207-12.
 71. Charneau J, Petit R, Cales P, Dauver A, Boyer J. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. *Gut*. 1995;37:488-92.
 72. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology*. 1987;7:437-41.
 73. Pérez-Ayuso RM, Pigué JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431-4.
 74. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria and chronic gastrointestinal blood loss: response to steroids. *Dig Dis Sci*. 1980;25:236-9.
 75. Bownick BK. Watermelon stomach treated with oral corticosteroid. *J R Soc Med*. 1993;86:52.
 76. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, et al. Two cases of gastric antral vascular ectasia - response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26:757-62.
 77. Rawlinson D, Bare CD, Lin BP. Antral vascular ectasia - the watermelon stomach. *Med J Austr*. 1986;144:709-11.
 78. Kruger R, Ryan ME, Dickson KB, Nunez JF. Diffuse vascular ectasia of the gastric antrum. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:421-6.
 79. Cales P, Voigt JJ, Payen JL, Bloom E, Berg P, Vinel JP, et al. Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut*. 1993;34:558-61.



80. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:584-7.
81. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: maintenance oestrogen-progesterone. *Gut.* 1992;33:715-7.
82. Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R, Howatson AG, Lee FD, Russell RI. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) - therapeutic options. *Postgrad Med J.* 1990;66:720-3.
83. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut.* 1998;42:750-2.
84. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract.* 1989;43:465-6.
85. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Hoang P, Poncelet-Maton E, Laka A, Geubel A. Vascular gastric anomalies, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis: efficacy of ethinyl estradiol-norethisterone combination (in French). *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:649-51.
86. Manning RJ. Estrogen/progesterone treatment of diffuse antral vascular ectasia. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:154-6.
87. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2909-11.
88. Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R, Howatson AG, Lee FD, Russell RI. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) - therapeutic options. *Postgrad Med J.* 1990;66:720-3.
89. Dunne KA, Hill J, Dixon JF. Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:455-6.
90. Disdier P, Schleinitz N, Perreard M, Monges D, Swiader L, Gerolami A, et al.



- Dramatic improvement of watermelon stomach with alpha-interferon. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1009-10.
91. Cabral JE, Pontes JM, Toste M, Camacho E, Leitao MC, Freitas D, et al. Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:927-8.
 92. Coli-Jones DG. *Upper Gastrointestinal Lesions.* London, Chapman & Hall Medical, 1984.
 93. Petrini JL, Johnston JH. Heater probe therapy for vascular ectasia of the antrum. *Gastrointest Endosc.* 1986;32:174-5.
 94. Frager JD, Brandt LJ, Frank MS, Morecki R. Treatment of a patient with watermelon stomach using transendoscopic laser photocoagulation. *Gastrointest Endosc.* 1988;34:134-7.
 95. Bjorkman DJ, Buchi KN. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach. *Lasers Surg Med.* 1992;12:478-81.
 96. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:58-63.
 97. Farooq FT, Wong RC, Yang P, Post AB. Gastric outlet obstruction as a complication of argon plasma coagulation for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:1090-2.
 98. Sinha SK, Udawat HP, Varma S, Lal A, Rana SS, Bhasin DK. Watermelon stomach treated with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:1028-31.
 99. Jouanolle H, Bretagne JF, Ramee MP, Lancien G, Le Jean-Colin I, Heresbach D, et al. Antral vascular ectasia and scleroderma. Endoscopic, radiologic and anatomopathologic aspects of an uncommon association. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13:217-21.
 100. Menchen L, Ripoll C, Marin-Jimenez I, Colon A, Gomez-Camarero J, Gonzalez-Asanza C, et al. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis:



- clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:649-53.
101. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Bovero E, Pisciotto G, Fontana N. The duodenum in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical findings. *Endoscopy.* 1991;23:210-2.
 102. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:728-33.
 103. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K. Duodenal erosions, a common and distinctive feature of portal hypertensive duodenopathy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:867-73.
 104. Higaki N, Matsui H, Imaoka H, Ikeda Y, Murakami H, Hiasa Y, et al. Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. *J Gastroenterol.* 2008;43:327-31.
 105. Manes G, Ferrara EC, Massari A. A rare cause of obscure gastrointestinal bleeding: an anastomotic enteric varix not associated with portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2007;39:196-7.
 106. Rana SS, Bhasin DK, Jahagirdar S, Raja K, Nada R, Kochhar R, et al. Is there ileopathy in portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:392-7.
 107. Misra SP, Misra V, Dwivedi M. Effect of esophageal variceal band ligation on hemorrhoids, anorectal varices, and portal colopathy. *Endoscopy.* 2002;34:195-8.
 108. Ganguly S, Sarin SK, Bhatia V, Lahoti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 1995;21:1226-31.
 109. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinschel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:511-6.
 110. Misra SP, Misra V, Dwivedi M. Effect of esophageal variceal sclerotherapy on hemorrhoids, anorectal varices and portal colopathy. *Endoscopy.* 1999;31:741-4.
 111. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen H, Benner K. Prevalence of upper and lower



- gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:895-9.
112. Dhiman RK, Saraswat VA, Choudhuri G, Sharma BC, Pandey R, Naik SR. Endosonographic, endoscopic, and histologic evaluation of alterations in the rectal venous system in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:218-27.
 113. Bresci G, Gambardella L, Parisi G, Federici G, Bertini M, Rindi G, et al. Colonic disease in cirrhotic patients with portal hypertension: an endoscopic and clinical evaluation. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:222-7.
 114. Misra SP, Dwivedi M, Misra V. Prevalence and factors influencing hemorrhoids, anorectal varices, and colopathy in patients with portal hypertension. *Endoscopy.* 1996;28:340-5.
 115. Chen LS, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Portal hypertensive colopathy in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:490-4.
 116. Tam TN, Ng WW, Lee SD. Colonic mucosal changes in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:408-12.
 117. Scandalis N, Archimandritis A, Kastanas K, Spiliadis C, Delis B, Manika Z. Colonic findings in cirrhotics with portal hypertension. A prospective colonoscopic and histologic study. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18:325-8.
 118. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic and histopathologic features. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:944-54.
 119. Kozarek RA, Botoman VA, Bredfeldt JE, Roach JM, Patterson DJ, Ball TJ. Portal colopathy: prospective study of colonoscopy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1991;101:1192-7.
 120. Navaeu S, Bedossa P, Poynard T, Mory B, Chaput JC. Portal hypertensive colopathy: a new entity. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1774-81.
 121. Rabinovitz M, Schade PR, Dindzans VJ, Belle SH, Van Thiel DH, Gavalier JS. Colonic disease in cirrhosis: an endoscopic evaluation in 412 patients. *Gastroenterology.* 1990;99:195-9.



122. Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3127-30.
123. Diaz-Sanchez A, Nuñez-Martinez O, Gonzalez-Asanza C, Matilla A, Merino B, Rincon D, et al. Portal hypertensive colopathy is associated with portal hypertension severity in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4781-7.
124. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinshel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:511-6.
125. Sugano S, Nishio M, Makino H, Suzuki T. Relationship of portal pressure and colorectal vasculopathy in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1999;44:149-54.