



ORIGINAL

Utilidad de la histología para el diagnóstico de la gastroenteropatía por hipertensión portal. Concordancia entre la imagen endoscópica y las biopsias gastrointestinales. Papel del marcador CD34



Maria Rosa Bella^a, Meritxell Casas^b, Mercedes Vergara^{b,c,*}, Enric Brullet^{b,c}, Félix Junquera^{b,c}, Eva Martínez-Bauer^b, Mireia Miquel^{b,c}, Jordi Sánchez-Delgado^{b,c}, Blai Dalmau^b, Rafael Campo^{b,c} y Xavier Calvet^{b,c}

^a Servicio de Anatomía Patológica, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^c Centro de Investigación biomédica y en Red Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 29 de mayo de 2018; aceptado el 21 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Gastropatía;
Concordancia;
Histología;
Biopsias;
Inmunohistoquímica;
CD34

Resumen

Introducción: En la endoscopia digestiva alta de pacientes con cirrosis hepática a menudo se observan lesiones inespecíficas, que se suelen orientar como gastropatía por hipertensión portal (GHP). Sin embargo, el diagnóstico de GHP puede ser difícil, tanto endoscópica como histológicamente. El estudio de expresión de CD34, que realza las células endoteliales de la microvasculatura podría ayudar al diagnóstico diferencial. Los objetivos del estudio fueron evaluar la correlación entre la endoscopia y la histología en el diagnóstico de la GHP y valorar la utilidad del CD34 en el diagnóstico de la misma.

Material y métodos: Se analizaron biopsias fúndicas de 100 pacientes cirróticos y 20 controles, y se realizó inmunotinción para CD34. Se compararon con las imágenes endoscópicas.

Resultados: Se observó una correlación muy baja entre la histología con el diagnóstico endoscópico de GHP ($\kappa = 0,15$). Además, la medición del diámetro de los vasos gástricos realzados mediante el uso de la tinción inmunohistoquímica (CD34) no mostró buena correlación con el diagnóstico endoscópico ($p = 0,26$) y tampoco parece aportar información relevante para el diagnóstico histológico de GHP.

Discusión: Existe una baja correlación entre la histología y la endoscopia para el diagnóstico de GHP. El uso de la inmunotinción para CD34 no mejora la rentabilidad diagnóstica del estudio histológico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvergara@tauli.cat (M. Vergara).

KEYWORDS

Gastropathy;
Concordance;
Histology;
Biopsies;
Immunohistochemistry;
CD34

Utility of histology for the diagnosis of portal hypertensive gastroenteropathy. Concordance between the endoscopic image and gastrointestinal biopsies. Role of the CD34 marker

Abstract

Introduction: Upper gastroscopy in patients with cirrhosis often reveals non-specific lesions, which are usually oriented as portal hypertensive gastropathy (PHG). However, the diagnosis of PHG can be difficult, both from an endoscopic and histological point of view. The study of CD34 expression, which enhances the endothelial cells of the microvasculature, could help the differential diagnosis. The objectives of this study were to evaluate the correlation between endoscopy and histology in the diagnosis of PHG and to assess the utility of CD34 in the diagnosis of PHG.

Material and methods: The results of immunostaining with CD34 gastric fundus biopsies from 100 cirrhotic patients and 20 controls were compared with the endoscopic images.

Results: The correlation between the histology and the endoscopic diagnosis of PHG was very low ($\kappa = 0.15$). In addition, the measurement of the diameter of the gastric vessels enhanced by the use of immunohistochemical staining (CD34) did not show good correlation with the endoscopic diagnosis ($p = .26$) and did not provide relevant information for the histological diagnosis of PHG either.

Discussion: The correlation between histology and endoscopy is low for the diagnosis of PHG. The use of immunostaining for CD34 does not seem to improve the diagnostic yield of the histological study.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) es una lesión de la mucosa gástrica presente en pacientes con hipertensión portal (HTP) cuya prevalencia varía entre el 7% y el 98%¹⁻⁵, según las series publicadas. En el caso de la enteropatía por HTP (EHP) hay muy pocos estudios en la literatura, describiéndose una prevalencia de entre un 8,4% y un 68% en pacientes con cirrosis y HTP⁶⁻¹².

El diagnóstico de GHP se realiza mediante endoscopia. La localización más frecuente es el fundus gástrico, aunque las lesiones pueden estar presentes en cualquier parte del tracto digestivo. No obstante, la GHP puede ser difícil de diferenciar de otras lesiones vasculares, como la ectasia vascular antral (EVA) o la gastritis por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), etc. Por lo que el estudio microscópico puede ser útil. Histológicamente la GHP se caracteriza por la dilatación y ectasia de los capilares y vénulas a nivel de la mucosa y submucosa gástricas, junto con edema y adelgazamiento de la pared de las arteriolas y vénulas de la submucosa sin evidencia de inflamación, erosión subyacente o trombos de fibrina¹³⁻¹⁵ (fig. 1).

Dentro del diagnóstico diferencial, puede haber importantes dificultades a la hora de diferenciar la GHP de la EVA tanto a nivel endoscópico como a nivel histológico. Histológicamente la EVA se caracteriza por presentar dilatación o ectasia vascular, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes y fibrohalinosis, sin signos inflamatorios subyacentes. También se ha sugerido que el marcador vascular CD34, podría ser útil para el diagnóstico histológico de la GHP, aunque los datos son controvertidos^{16,17}.

El objetivo de nuestro estudio fue comprobar si existe correlación entre los hallazgos endoscópicos y los histológicos sugestivos de gastroenteropatía y valorar la utilidad de la medición del diámetro vascular con la ayuda de la tinción inmunohistoquímica para CD34 en el diagnóstico histológico de la GHP.

Material y métodos**Participantes**

Se seleccionaron todos los pacientes con cirrosis hepática en los que se indicó una endoscopia digestiva alta. Los pacientes fueron reclutados desde Consultas Externas, Hospital de Día de Hepatología o desde la Unidad de Hospitalización del Servicio de Digestivo de nuestro centro.

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Presentar una cirrosis hepática diagnosticada por criterios anatomopatológicos, clínicos o analíticos, independientemente de la etiología.
- Que aceptaran participar y firmaran el consentimiento informado tras la explicación de los objetivos y procedimientos del estudio.

Se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes con contraindicación para la realización de una endoscopia digestiva.
- Negativa del paciente a la realización de la endoscopia.

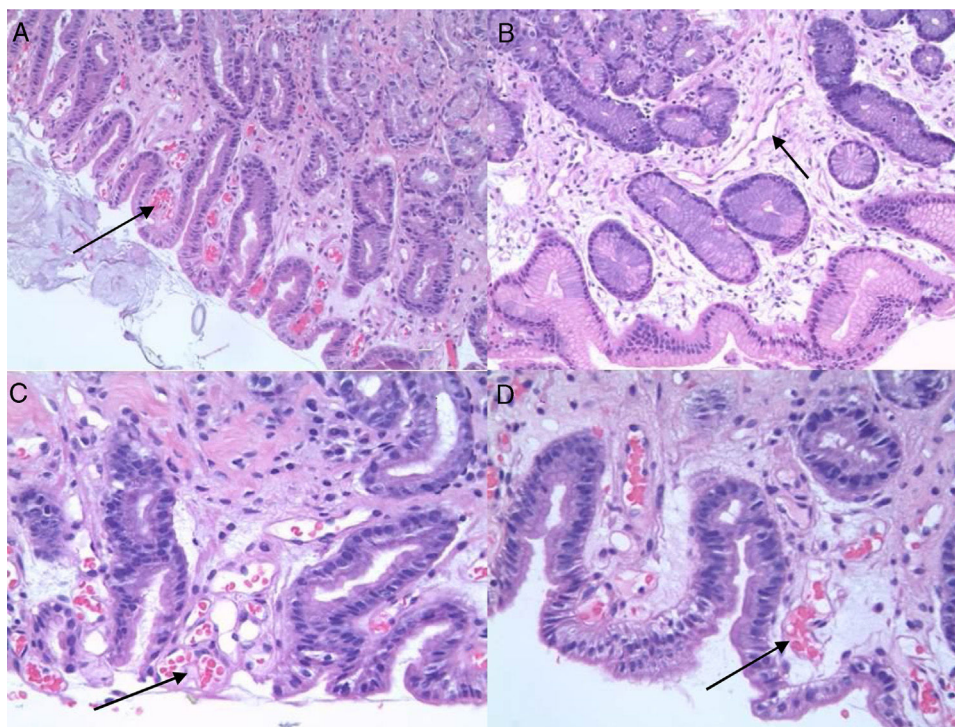


Figura 1 Imagen histológica de la GHP. Tinción realizada con hematoxilina-eosina. A y B. La flechas indican: capilares congestivos y dilatados a 200 aumentos. C y D. Las flechas indican: capilares congestivos y dilatados a 400 aumentos.

- Pacientes con hemorragia digestiva alta activa.
- Presencia de enfermedades concomitantes con un pronóstico de vida inferior a un año (hepatocarcinoma estadio BCLC 3-4, otras neoplasias activas, etc.).

La recogida de datos se inició en mayo de 2009 y finalizó en abril de 2013. Los pacientes control se obtuvieron desde el Servicio de Anatomía Patológica, donde se identificaron biopsias gástricas normales de pacientes sin cirrosis hepática por historia clínica.

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva en el caso de los pacientes y de forma retrospectiva en el caso de los controles.

Procedimiento endoscópico

A todos los pacientes incluidos se les realizó una enteroscopia bajo sedoanalgesia. La enteroscopia se realizó con el colonoscopio pediátrico (marca Olympus EVIS EXERA II PCF-Q180AL) para poder explorar el duodeno completo y yeyuno proximal. Todas las enteroscopias fueron realizadas por el mismo endoscopista. Durante la endoscopia se valoró prospectivamente la presencia y el grado de GHP en fundus y antro, y la presencia y grado de lesiones en duodeno y yeyuno. El grado de GHP se valoró y midió mediante la clasificación de Tanoue¹⁸.

Toma de biopsias

Durante el procedimiento se realizaron biopsias para el estudio anatomopatológico mediante pinza de biopsia fórceps

estándar. En total se realizaron dos biopsias yeyunales, dos duodenales, dos de antro gástrico y dos de fundus y se conservaron en formol hasta su envío al laboratorio de Anatomía Patológica.

Las biopsias endoscópicas se tiñeron con hematoxilina-eosina. El estudio inmunohistoquímico para CD34 clase II se realizó de manera automatizada con el procesador automático de inmunohistoquímica Autostainer Link 48 de Dako.

A nivel histológico se valoró la presencia o ausencia de hallazgos sugestivos de GHP o EVA en las biopsias (congestión capilar, extravasación, edema, cambios inflamatorios, trombos de fibrina, hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, proliferación de células fusiformes, fibrohialinosis, etc.). En cada una de las biopsias se evaluó la ausencia o presencia de cambios compatibles con GHP, como fue la presencia de ectasia y su intensidad (leve, moderada o grave), la congestión vascular, la existencia de extravasación y edema y la presencia o ausencia de cambios inflamatorios. Para diferenciarlo de la EVA se buscó la existencia de trombos de fibrina y fibrohialinosis.

Se usó el marcador inmunohistoquímico CD34 en las muestras de fundus para identificar la presencia de los vasos sanguíneos. Una vez identificados, se seleccionaron tres áreas diferentes y se midió el diámetro menor de los 5 vasos más grandes identificados con CD34.

También se evaluó la presencia o ausencia de *H. pylori* así como de otras lesiones. Todas las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo. El patólogo revisó toda la histología sin conocer el diagnóstico endoscópico.

Aspectos éticos del estudio

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro. Todos los pacientes fueron informados por el investigador principal de estudio y firmaron consentimiento informado para participar en el mismo. En el caso de controles negativos, se obtuvieron muestras anonimizadas.

Métodos estadísticos

Tamaño de la muestra: para estimar la prevalencia de las lesiones vasculares gastrointestinales, con una precisión del 10%, asumiendo un nivel de confianza del 95%, y una proporción esperada del 50% hubo que incluir en el estudio 98 pacientes. El número de controles fue determinado empíricamente.

Análisis descriptivo: para las variables cualitativas se han calculado las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se ha calculado la media, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo.

Análisis univariado: para las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de homogeneidad de distribuciones discretas adecuada (test chi cuadrado, exacto de Fisher o razón de verosimilitud) en función del cumplimiento de los criterios de aplicación. Para las variables cuantitativas en primer

lugar se han analizado las condiciones de aplicación de las diferentes pruebas (pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y pruebas de homogeneidad de variancias de Levene). Se ha aplicado el modelo lineal o no paramétrico adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (análisis de la varianza o test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Para la modelización se han ajustado modelos de regresión lineal multivariante para cada una de las variables respuesta. Como covariables se han considerado todas las que tenían un p-valor inferior a 0,05 en el análisis de homogeneidad basal. Se han tenido en cuenta las medidas repetidas (3 medidas por individuo). El modelo final se ha obtenido mediante la selección de variables por pasos (backward variable selection) considerando como nivel de significación el 0,05.

Resultados

Participantes

Se incluyeron un total de 100 pacientes con cirrosis hepática en los que se obtuvieron imágenes adecuadas y biopsias para la realización del estudio. Además se incluyeron 20 pacientes con biopsias gástricas normales como control.

Tabla 1 Características generales de los pacientes y controles

Características	Pacientes n= 100 (%)	Controles n= 20 (%)
<i>Edad (media ± DE, rango)</i>	62,5 ± 12,07, 42-86	58,2 ± 15,5, 18-90
<i>Sexo (hombre / mujer)</i>	72 (72)/28 (28)	9 (45) / 11 (55)
<i>Hipertensión arterial</i>	38 (38)	5 (27,8)
<i>Diabetes</i>	35 (35)	4 (22,2)
<i>Insuficiencia renal</i>	11 (11)	0
Tratamientos:		
-Inhibidor bomba protones	54 (54)	
-Diuréticos	47 (47)	
-Hipoglucemiantes	28 (28)	
-Antihipertensivos	25 (25)	
-Betabloqueantes	22 (22)	
Etiología	Alcohol: 57 (57) VHC: 23 (23) Alcohol y VHC: 10 (10) Otras: 10 (10)	
Child	A: 64 (64) B: 28 (28) C: 8 (8)	
MELD (rango)	10,2 (6,4-22,9)	
Signos de HTP (varices o ascitis)	84 (84)	
Antecedentes de hemorragia:		
-Por varices	13 (13)	
-Por GHP	0	
Anemia	43 (43)	5 (25%)
Anemia ferropénica (ferritina <15 ng/mL)	(55,8%)	(20%)
Hemoglobina (g/dl) (rango)	12,4 ± 2,6, 66-179	13,6 ± 1,77, 94-177
Ferritina (ng/ml, rango)	252,8 ± 354,8, 9-1986	39,13 ± 36,68, 18,7-123,1

DE: desviación estándar; GHP: gastropatía por hipertensión portal; HTP: hipertensión portal; VHC: virus de la hepatitis C.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos más relevantes de los pacientes y controles se detallan en la [tabla 1](#). Dado que el diagnóstico endoscópico de GHP antral y enteropatía fue muy bajo (10 y 4% de los pacientes, respectivamente) no fue posible realizar la comparación entre histología y endoscopia en estas localizaciones. En un paciente no se pudo realizar el análisis histológico por presentar una muestra insuficiente para el diagnóstico. Por este motivo el total de pacientes analizados es de 99.

Todos los pacientes (incluidos los controles) presentaron positividad para el marcaje con CD34, por lo que se pudieron medir los diámetros vasculares.

Resultados principales

a) Se realizó un estudio de concordancia para valorar presencia o ausencia de GHP entre el resultado de la histología en fundus y la imagen endoscópica. La correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico de GHP fue muy bajo, obteniendo un valor de kappa de 0,15 ([tabla 2](#)). Destaca que mientras en la endoscopia el 68% de pacientes tenía una imagen compatible con GHP en fundus, solamente un 31% de los pacientes presentaba una lesión histológica compatible con GHP (29% leve y 2% moderada). Solamente un 5% de pacientes con una endoscopia informada como normal presentó cambios compatibles con GHP en la histología.

b) Se valoró el grado de acuerdo entre la gravedad de GHP observada endoscópicamente en fundus y la histología (leve,

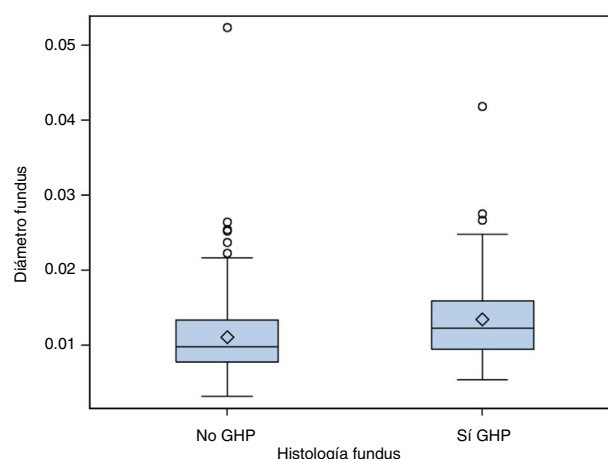


Figura 2 Relación entre el diámetro de los vasos y la histología en fundus.

moderada o grave), obteniendo un valor de kappa = 0,12 ([tabla 3](#)). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la media del diámetro de los 5 vasos más grandes, en 3 áreas diferentes del fundus, entre pacientes y controles ($p=0,26$). Los pacientes presentaron una media de $0,0118 \text{ mm} \pm 0,0054$ (0,0032-0,0524) y los controles $0,0124 \text{ mm} \pm 0,0055$ (0,0057-0,0425). Se valoró si había diferencias estadísticamente significativas en el diámetro de los vasos fúndicos entre los pacientes con y sin GHP (valorada mediante estudio histológico convencional). Los pacientes

Tabla 2 Acuerdo entre la presencia o ausencia de GHP entre la histología y la imagen endoscópica en fundus

Presencia de GHP en la endoscopia n (%)	Presencia de GHP por histología en fundus		
	No	Sí	Total
No	25 25,25	5 5,05	30 30,3
Sí	43 43,43	26 26,26	69 69,69
Total	68 68,68	31 31,31	99 100

GHP: gastropatía por hipertensión portal.

Los valores en negrita marcan las casillas donde se produjo el acuerdo entre la presencia o ausencia de GHP entre los observadores.

Tabla 3 Acuerdo entre la gravedad objetivada por la imagen endoscópica y la histología en fundus

Grado GHP por endoscopia n (%)	Grado GHP por histología en fundus			Total
	No	Leve	Moderada	
No	26 26,3	5 5,1	0 0	31 31,3
Leve	29 29,3	19 19,2	2 2	50 50,5
Moderado	13 13,1	4 4	0 0	17 17,2
Total	68 68,7	29 29,3	2 2	99 100

GHP: gastropatía por hipertensión portal.

Los valores en negrita marcan las casillas donde se produjo el acuerdo entre la gravedad objetivada por endoscopia y la histología.

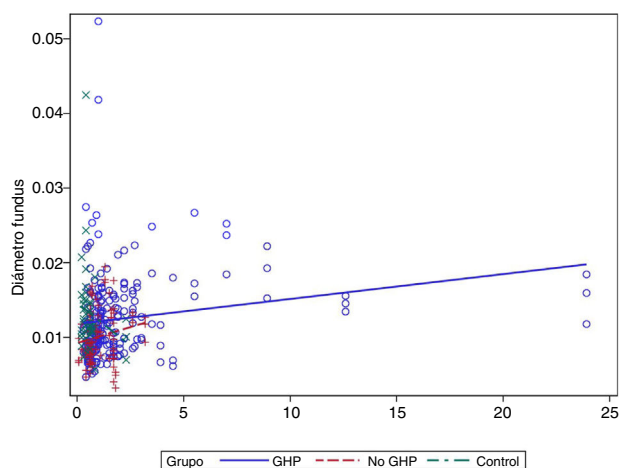


Figura 3 Relación entre bilirrubina y diámetro de los vasos en fundus.

con GHP presentaban un diámetro medio de los vasos significativamente superior $p < 0,001$, con unos valores medios de $0,0101\text{mm} \pm 0,0035$ ($0,0032-0,0194$) y los pacientes sin GHP $0,0125\text{mm} \pm 0,0059$ ($0,0046-0,0524$) (fig. 2). No se observaron diferencias cuando se compararon los diámetros de los vasos entre pacientes con GHP leve, respecto aquellos con GHP moderada o grave ($p = 0,44$). Los pacientes con GHP leve tenían una media de $0,0123\text{mm} \pm 0,0058$ ($0,0046-0,0524$) y los pacientes con GHP moderada o grave $0,0129\text{mm} \pm 0,0061$ ($0,0056-0,0418$).

c) Se evaluó si el diámetro de los vasos se relacionaba con alguna de las características de los pacientes y, en especial con la presencia de anemia. Para ello se realizó un análisis univariado donde se incluyeron el grupo (control, GHP, no GHP) edad, sexo y parámetros analíticos (tabla 4).

En el análisis multivariado el grupo, las plaquetas, la bilirrubina (fig. 3) y el tiempo de protrombina se relacionó con el diámetro de los vasos (tabla 4).

No se observó la presencia de EVA en ningún paciente.

Discusión

En nuestro estudio la histología de biopsia gástrica en pacientes con cirrosis presentó una muy pobre correlación tanto con la presencia de GHP en la endoscopia como con el

grado endoscópico de la misma. Este resultado concuerda con estudios previos¹⁹⁻²¹. Una posible explicación a esta baja correlación sería que las biopsias sean superficiales y no permitan observar cambios compatibles con GHP a nivel de la submucosa. También se ha sugerido que las lesiones pueden ser focales y por tanto existe la posibilidad de un error de muestra. Finalmente, es posible que esta falta de correlación simplemente refleje una escasa fiabilidad del diagnóstico endoscópico de la GHP.

No se observaron diferencias en el tamaño de los vasos entre pacientes y controles, al igual que en un estudio realizado por Misra, donde se midió el diámetro de la pared de los capilares de la mucosa en 73 pacientes con cirrosis hepática y 64 voluntarios sanos²², pero sí entre los pacientes con cirrosis que tenían GHP en el estudio histológico y los que no. Tampoco se observaron diferencias en el tamaño de los vasos según la gravedad de la GHP valorada por la imagen histológica. Solo dos estudios más han evaluado el diámetro de los capilares en la GHP. Quintero et al.¹⁹ evaluaron biopsias de antro gástrico en pacientes con una HDA por GHP, observando que los pacientes presentaban diámetros de vasos más grandes que en controles. En el segundo estudio, realizado por Khomeriki et al.²³ evaluaron biopsias de cuerpo y antro. En este caso los pacientes con GHP presentaban un diámetro de los vasos más pequeño que los pacientes sin GHP, un dato que sorprende a los propios autores. Por otro lado, es lógico que los pacientes con una histología compatible con GHP también tengan un diámetro de los vasos más grande ya que este es un criterio diagnóstico de GHP.

Aunque el uso de la tinción con CD34 permitió una evaluación más detallada del diámetro de los vasos, no parece que este dato aporte claramente mayor fiabilidad diagnóstica con respecto a las tinciones convencionales.

Finalmente se observa una leve correlación positiva entre el diámetro de los vasos y los niveles de bilirrubina. No hay estudios previos que hayan analizado este mismo resultado, pero el resultado podría tener coherencia, ya que la presencia de GHP se correlaciona con el grado de disfunción hepática.

Las limitaciones encontradas en este estudio son, por una parte, que no se realizaron macrobiopsias. Los estudios publicados sobre la macrobiopsia son muy antiguos, con un número limitado de pacientes y que no han sido validados posteriormente, por lo que a pesar de que puedan evidenciar

Tabla 4 Resultados del análisis univariado y multivariado. Relación entre el diámetro de los vasos sanguíneos y diferentes parámetros estudiados

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	Correlación	Error estándar	p	Correlación	Error estándar	p
Grupo (control; GHP, no GHP)			0,01			0,02
Sexo			0,20			0,27
Plaquetas (log)	0,0001	0,0007	0,91	0,0017	0,0009	0,04
Leucocitos (log)	0,0015	0,0009	0,11	-0,0009	0,0010	0,40
Bilirrubina (log)	0,0017	0,0004	0,001	0,0025	0,0005	<0,0001
Ferritina	0,0000	0,0000	0,13	-0,0000	0,0000	0,76
Tiempo protrombina (log)	-0,0000	0,0024	0,98	-0,0054	0,0021	0,01
Albúmina	0,0001	0,0001	0,34	0,0000	0,0001	0,85

GHP: gastropatía por hipertensión portal.

que es segura, no forma parte de la práctica clínica habitual, y en nuestro caso, debido al alto número de biopsias realizadas, no se consideró ético hacer macrobiopsia por ser un grupo de pacientes con un mayor riesgo basal de hemorragia por la propia cirrosis. Otra limitación fue que al tratarse de biopsias superficiales podrían no haberse observado los cambios sugestivos de GHP presentes en la submucosa. Además, se obtuvieron únicamente dos biopsias de fundus, por lo que existe un cierto riesgo de haber pasado por alto lesiones localizadas.

Otra limitación es el bajo número de pacientes con enfermedad hepática y gastropatía moderada o grave. En el estudio de Quintero¹⁹ los pacientes con GHP fueron incluidos tras presentar HDA por GHP, por lo que era de esperar una mayor prevalencia de hepatopatía avanzada y de lesiones de GHP moderadas o graves. En nuestro caso, la prevalencia de GHP en la muestra de pacientes estables sometidos a endoscopia fue inferior a la esperada. Esto sugiere que en la actualidad, la GHP es menos frecuente y probablemente aparece en fases muy avanzadas de la progresión de la enfermedad hepática.

Por último, otra limitación es el hecho de no disponer de una prueba diagnóstica como gold standar, puesto que la imagen endoscópica puede confundirse con otras patologías y su gravedad puede ser infra- o supravvalorada, y ya hemos visto que la histología tampoco es específica. Dadas estas limitaciones, en nuestra opinión, el diagnóstico de gastropatía debe reservarse para los pacientes con clínica compatible (anemia) que presentan signos de gastropatía moderada o grave en la endoscopia. Sería interesante determinar los hallazgos de la histología en este grupo específico de pacientes.

En conclusión, existe una baja correlación entre la histología y la endoscopia para el diagnóstico de la GHP. Únicamente los niveles de bilirrubina presentan una muy discreta correlación positiva con el diámetro de los vasos. El uso de la tinción para CD34 no parece mejorar la utilidad diagnóstica del estudio histológico.

Autoría/colaboradores

Los autores Maria Rosa Bella y Meritxell Casas han contribuido de forma equivalente a la elaboración del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102:994–9.
- D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spanò C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V Cervello Hospital. *Gastroenterology*. 1990;99:1558–64.
- 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.
- De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645–63.
- Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Bovero E, Pisciotta G, et al. The duodenum in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical findings. *Endoscopy*. 1991;23:210–2.
- Boroń-Kaczmarzka A, Hryniewicz A, Kemon A, Sokolewicz-Bobrowska E, Miegoć H. Morphologic changes of small intestine epithelium in the course of post-alcoholic liver cirrhosis. *Drug Alcohol Depend*. 1990;25:299–303.
- Menchén L, Ripoll C, Marín-Jiménez I, Colón A, Gómez-Camarero J, González-Asanza C, et al. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis: clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:649–53.
- Figueiredo P, Almeida N, Lérias C, Lopes S, Gouveia H, Leitão MC, et al. Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2144–50.
- De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:529–34.
- Desai N, Desai D, Pethe V, Deodhar KP, Sawant P, Nanivadekar S. Portal hypertensive jejunoathy: a case control study. *Indian J Gastroenterol*. 2004;23:99–101.
- 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.
- 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.
- Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2973–8.
- Toyonaga A, Iwao T. Portal-hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:865–77.
- Westerhoff M, Tretiakova M, Hovan L, Miller J, Noffsinger A, Hart J. CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: An immunohistochemical and digital morphometric study. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:494–501.
- Curvêlo LA, Brabosa W, Rhor R, Lanzoni V, Parise ER, Ferrari AP, et al. Underlying mechanism of portal hypertensive gastropathy in cirrhosis: a hemodynamic and morphological approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:1541–6.
- 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.
- 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.
- Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Dig Liver Dis*. 2011;43:345–51.
- Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:944–54.
- Misra V, Misra SP, Dwivedi M. Thickened gastric mucosal capillary wall: a histological marker for portal hypertension. *Pathology*. 1998;30:10–3.
- Khomeriki SG, Zhukov AG. Morphological features of the gastric mucosa capillary network in patients with portal hypertension. *Arkh Patol*. 2011;73:43–7.