

# Liver Stiffness Measurements in Patients with Noncirrhotic Portal Hypertension—The Devil Is in the Details

Raj Vuppalanchi, Karan Mathur, Maximillian Pyko, Niharika Samala, Naga Chalasani

## Εισαγωγή

Η μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση (Non-cirrhotic portal hypertension, NCPH) είναι συχνά μια διαγνωστική πρόκληση καθώς τα συμπτώματα και σημεία της πυλαίας υπέρτασης επικαλύπτονται με αυτά της κίρρωσης. Η αιτιολογία της NCPH ευρέως ταξινομείται ως προηπατική, ηπατική (προ-κολποειδική and κολποειδική) και μεθηπατική. Ορισμένες συνήθειες, στην κλινική πρακτική, αιτιολογίες της NCPH είναι η θρόμβωση της πυλαίας (προηπατική) και η εστιακή οζώδης υπερπλασία (nodular regenerative hyperplasia- NRH) (ηπατική). Η ιστολογία του ήπατος, αν και θεωρείται ο χρυσός κανόνας για τον αποκλεισμό της κίρρωσης σε άτομα με υπόνοια NCPH, συχνά περιορίζεται από τα λεπτά ιστολογικά ευρήματα ή την ανεπαρκή δειγματοληψία. Οι μετρήσεις ελαστικότητας του ήπατος (Liver stiffness measurements -LSM) με ελεγχόμενη με δονήσεις ελαστογραφία (vibration-controlled transient elastography (VCTE) μπορεί να παράσχει κλινικά σημαντική πληροφορία προκειμένου να γίνει διάκριση NCPH από κίρρωση αποκαλύπτοντας φυσιολογικές τιμές LSM στην προηπατική και προκολποειδική NCPH.

## Κλινική Παρατήρηση

Σαράντα τρεις ασθενείς με διάγνωση NCPH βάσει κλινικών, ακτινολογικών, ιστολογικών χαρακτηριστικών και μετρήσεων πυλαίας πίεσης, υπεβλήθησαν επίσης σε ελαστογραφία με τη χρήση Fibroscan 502 Touch για μέτρηση ελαστικότητας ήπατος (LSM). Η κίρρωση αποκλείστηκε ιστολογικά στο 88% (38/43) της σειράς των ασθενών. Οι συνήθειες αιτιολογίες NCPH ήταν η επαγόμενη από φάρμακα NRH (51%) και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (30%). Οισοφαγικοί κίρσοι και/ή γαστρικοί κίρσοι ήταν παρόντες στο 74% των ασθενών. Σε ασθενείς με NCPH, οι τιμές ελαστικότητας σχετίζονταν σημαντικά με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών ( $r=0.48$ ,  $p$ -value = 0.006) και την κλίση πίεσης των ηπατικών

φλεβών (Hepatic Venous Pressure Gradient- HVPG) ( $r=0.6$ ,  $p\text{-value}<0.001$ ). Στον πίνακα 1 φαίνονται επιλεγμένα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και μετρήσεις πυλαίας πίεσης. Το ποσοστό των ασθενών με παθολογικές τιμές LSM, ενδεικτικές αντιρροπούμενης προχωρημένης ηπατικής νόσου όπως ορίστηκε από Baveno VI ήταν χαμηλότερο (31%) στη θρόμβωση πυλαίας φλέβας σε σύγκριση με την NRH και διάφορες άλλες κατηγορίες NCPH (50% και 75% αντίστοιχα) (Εικόνα 1). Μεταξύ 13 περιπτώσεων PVT, 11 υπεβλήθησαν σε μετρήσεις πυλαίας πίεσης, 5 εξ αυτών είχαν παθολογικές LSM (45%). Σε εκείνους του ασθενείς με παθολογικές LSM, η ελεύθερη πίεση της ηπατικής φλέβας ήταν σημαντικά υψηλότερη,  $11 \pm 3$  έναντι  $6 \pm 4$  mm Hg ( $p\text{-value} = 0.033$ ). Ως προς τα λοιπά, η πίεση του δεξιού κόλπου, η πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών και η κλίση πίεσης των ηπατικών φλεβών δεν ήταν διαφορετική μεταξύ PVT με φυσιολογικές και παθολογικές LSM. Η LSM στη ομάδα NRH κυμάνθηκε μεταξύ 4.4 και 22.0 kPa με καλή συσχέτιση με την HVPG ( $r=0.52$ ,  $p\text{-value} = 0.047$ ).

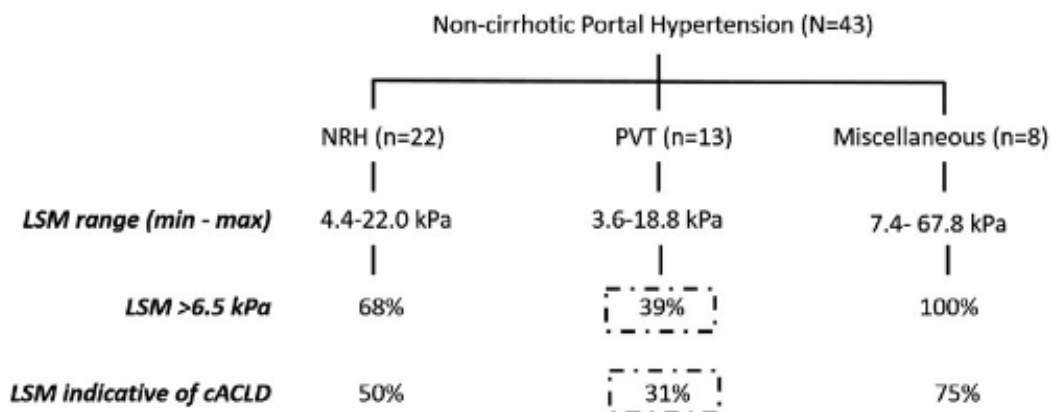
### **Συζήτηση**

Η υπόθεσή μας ότι οι μετρήσεις ελαστικότητας ήπατος είναι φυσιολογικές σε όλους τους ασθενείς με PVT δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη καθώς παθολογικές LSM παρατηρήθηκαν έως και στον ένα τρίτο των ασθενών. Οι παθολογικές τιμές LSM παρά την απουσία ίνωσης στην ομάδα PVT αποδίδεται στην επίδραση της αυξημένης FHVP. Η ευρεία διακύμανση των LSM στην ομάδα NRH μπορεί να αντανακλά τη βαρύτητα της NRH. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια άλλης μελέτης που ανέφερε ευρεία διακύμανση των LSM αποθαρρύνοντας το ρόλο των LSM στη διάγνωση ασθενών με NCPH<sup>1</sup>. Έχει προταθεί ότι στην NRH, η προ-κολποειδική πυλαία υπέρταση σχετίζεται με αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια ενώ η κολποειδική πυλαία υπέρταση σχετίζεται με απόφραξη των κολποειδών λόγω συμπίεσης από τους αναγεννητικούς όζους<sup>2</sup>. Στην παρούσα μελέτη, βρήκαμε μια καλή συσχέτιση LSM και HVPG, πιθανώς ενδεικτική της σοβαρότητας της NRH and της υποκείμενης πυλαίας HTN. Είναι επομένως ευνόητο ότι κατά την πρώιμη φάση της NRH, η HVPG μπορεί να είναι χαμηλή λόγω της ύπαρξης προκολποειδικής πυλαίας υπέρτασης. Είναι επίσης πιθανό ότι η διακύμανση των LSM στην NRH αντανακλά τον επικρατούντα μηχανισμό της βλάβης (π.χ., χαμηλή LSM σε προκολποειδική έναντι υψηλής LSM σε κολποειδική πυλαία υπέρταση)<sup>3</sup>. Η εκτίμηση

της χρήση ελαστογραφίας ήπατος στη διαγνωστική διερεύνηση NCPH αποτελεί μια πρόκληση λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας της αιτιολογίας λόγω ποικίλης χρονιότητας, βαρύτητας και αιτιολογίας. Από μία σειρά κίρρωτικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού και VCTE, αναγνωρίσαμε ασθενείς ελέγχου μετά από αντιστοίχιση ως προς την παρουσία οισοφαγικών κισρών. Όπως αναμενόταν οι τιμές LSM στην κίρρωση ήταν σημαντικά υψηλότερες ( $26.6 \pm 18.4$  vs.  $13.2 \pm 11.5$  kPa, P- value =  $<0.001$ ). Ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι το μέγεθος του δείγματος, η μη διενέργεια των μετρήσεων LSM και πυλαίων πιέσεων από τον ίδιο χειριστή. Συνοψίζοντας, αν και διαισθητικά ελκυστική, η χρήση VCTE ως διαγνωστικού εργαλείου διάκρισης των ηπατικών διαταραχών που σχετίζονται με NCPH από την κίρρωση, καθώς και της PVT από άλλες αιτίες NCPH, βρίθκει περιπλοκών και ως εκ τούτου η LSM θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή σε ασθενείς με NCPH.

**Πίνακας 1. Επιλεγμένα δημογραφικά, εργαστηριακά, ιστολογικά χαρακτηριστικά και μετρήσεις πυλαίας πίεσης και ελαστικότητας ήπατος στην κοόρτη της μελέτη. Όλες οι τιμές αναφέρονται ως μέσες  $\pm$  SD πλην εξαιρέσεων που σημειώνονται**

	NRH (n=22)	PVT (n=13)	Διάφορα (n=8)	Συνολική κοόρτη (N=43)
<b>Δημογραφικά</b>				
Ηλικία	61 $\pm$ 13	51 $\pm$ 12	53 $\pm$ 18	56 $\pm$ 14
Φύλο (%)	64	46	13	50
Καυκάσια Φυλή (%)	91	92	88	90
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6	30 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5
<b>Εργαστηριακά Ευρήματα</b>				
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)	1.3 $\pm$ 1.1	1.2 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 2.6	1.5 $\pm$ 1.5
ALT (U/L)	41 $\pm$ 65	32 $\pm$ 36	26 $\pm$ 15	35 $\pm$ 50
Αιμοπετάλια (K/mm <sup>3</sup> )	178 $\pm$ 146	167 $\pm$ 100	269 $\pm$ 158	193 $\pm$ 139
INR	1.1 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.7
Κιρσοί (%) (n=34)	72	75	75	74
<b>Στάδιο ίνωσης κατά Metavir (n=38)</b>				
Κανένα (%)	50	62	50	52
F1 (%)	9	23	0	12
F2 (%)	27	0	38	21
F3 (%)	0	0	13	2.4
F4 (%)	0	0	0	0
Μη διαθέσιμο (%)	14	15	0	12
<b>Διασφαγιτιδικές μετρήσεις πυλαίας πίεσης (n=33)</b>				
RA(mmHg)	4 $\pm$ 3	5 $\pm$ 4	5 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3
FHVP(mmHg)	6 $\pm$ 2	9 $\pm$ 4	8 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4
WHVP(mmHg)	13 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5	19 $\pm$ 5	14 $\pm$ 6
HVPG(mmHg)	7 $\pm$ 5 (n=15)	4 $\pm$ 2 (n=11)	11 $\pm$ 7 (n=7)	7 $\pm$ 5
<b>Ελαστογραφία ήπατος (LSM) kPa</b>				
(LSM) kPa	11.0 $\pm$ 5.3	8.4 $\pm$ 5.4	26.7 $\pm$ 19.7	13.1 $\pm$ 11.5
Minimum-Maximum kPa	4.4 - 22.0	3.6 - 18.8	7.4 - 67.8	3.6 - 67.8
LSM >6.5 kPa (%)	68	39	100	65
*Παθολογικές LSM (%)	50	31	75	49



Εικόνα 1. Διάγραμμα με τους NCPH ασθενείς της μελέτης

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30167>

### Σχετική βιβλιογραφία

1. Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, et al. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:487-93.
2. Duseja A, Chawla Y. Portal hypertension in nodular regenerative hyperplasia: a mixed bag! *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1260-2.
3. Ghabril M, Vuppalanchi R. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis*

**Αστέριος Ι. Σαΐτης**

**Παθολόγος**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

**Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**