



Unione Europea



*Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca*



Università degli Studi di Palermo

TESI DI DOTTORATO

Ottimizzazione delle tecniche di imaging per lo studio ed il monitoraggio delle lesioni epatiche in pazienti con malattie vascolari del fegato.

Dott.ssa Anna Galluzzo

Tutor:

Prof. Giuseppe Brancatelli

Co-tutor:

Dott.ssa Lydia Giannitrapani

Coordinatore:

Prof. Giuseppe Montalto

Triennio Accademico 2010-2013

Università degli Studi di Palermo
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
DIBIMIS - Corso di DOTTORATO DI RICERCA XXIV ciclo in
Fisiopatologia e Diagnostica in Medicina Interna sez. Fisiopatologia delle
malattie del Fegato – Settore Scientifico Disciplinare: MED/09 – MED/36

INDICE

1. INTRODUZIONE	
1.1 STATO DELL'ARTE DELLE PRINCIPALI MALATTIE VASCOLARI DEL FEGATO	8
1.2 Trombosi Portale	8
1.3 Budd-Chiari	21
1.4 Teleangiectasia Emorragica Ereditaria	32
1.6 Note e riferimenti sulla Letteratura	40
1.7 Scopo dello Studio	41
2. MATERIALI E METODI	
2.1.1 Selezione dei Pazienti	47
2.1.2 Raccolta dei Dati	52
2.1.3 Tecnica TC	53
2.1.4 Tecnica RM	54
2.1.4 Analisi Qualitativa delle Immagini	57
2.1.5 Imaging nel Follow-up	64
2.1.6 Linee guida per la diagnosi di lesioni epatiche nelle malattie vascolari del fegato	65
2.1.7 Analisi Statistica	68
3. RISULTATI	
3.1.1 Popolazione	70
3.1.2 Analisi qualitativa delle Immagini	71
3.1.3 Immagini nel Follow-up	75
4. DISCUSSIONE	76
5. CONCLUSIONI	81
6. BIBLIOGRAFIA	

INTRODUZIONE

I disordini vascolari epatici costituiscono un gruppo di epatopatie rare.

L'ottimizzazione delle tecniche di imaging risulta, pertanto, determinante al fine di comprendere la corrispondenza tra gli aspetti diagnostici ed i principali aspetti fisiopatologici alla base delle alterazioni morfo-strutturali e funzionali dell'organo. Ancorchè nello studio e nel monitoraggio della comparsa di lesioni epatiche sulla base delle alterazioni vascolari a carico del parenchima. Tenuto conto che trattandosi di patologie rare non esistono raccomandazioni univoche della medicina basata sull'evidenza.

Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra la presenza di lesioni nodulari in pazienti con patologie caratterizzate da disordini vascolari del fegato; in particolare, da una revisione della letteratura è emersa l'associazione tra la comparsa di queste lesioni in pazienti affetti da malattie vascolari primarie e secondarie del fegato quali la Sindrome di Budd-Chiari, la Teleangiectasia emorragica ereditaria (Malattia di Rendu-

Osler), la Fibrosi epatica congenita o l'Agenesia congenita della vena porta e la Trombosi portale.(1)(2)(3)(4)(5)(6)

Scopo del nostro studio è stato di valutare, nell'ambito dei disordini vascolari epatici primari e secondari, in assenza di patologia epatica preesistente o neoplasie addominali, la presenza o l'eventuale sviluppo di lesioni epatiche e validare l'ottimizzazione delle tecniche di imaging.

Nel tentativo di determinare l'ottimizzazione diagnostica con le tecniche di imaging è stato richiesto il consenso per la interpretazione delle immagini informazioni inerenti la patologia di base di tutti i pazienti in particolare che tutti i pazienti avevano ottenuto una diagnosi di malattie vascolari del fegato.

La raccolta dei dati ha incluso anche le caratteristiche demografiche della popolazione in studio ed informazioni documentali aggiuntive quali le cause etiologiche delle sindromi da malattie vascolari del fegato ed il monitoraggio delle lesioni epatiche.

Dunque, nell'ultimo decennio, grazie all'affinamento delle tecniche diagnostiche di imaging non invasivo, quali Ecografia ed Eco-color Doppler, Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica, in grado di valutare accuratamente i vasi splancnici ed addominali e soprattutto in grado di valutare il flusso sanguigno, la diagnosi di malattie vascolari del fegato è divenuta molto più frequente. Tutto ciò ha consentito di ottenere un importante sviluppo delle conoscenze nel campo dei disordini vascolari del fegato ed i sottostanti disordini emocoagulativi ereditari ed acquisiti, che hanno portato ad una migliore comprensione delle cause primarie e secondarie.

Questo lavoro si propone pertanto di associare ad una valutazione sull'ottimizzazione delle metodiche di imaging in pazienti con malattie vascolari del fegato, un dato sulla prevalenza delle lesioni epatiche che insorgono sulla base di un meccanismo fisiopatologico ancora sconosciuto.

STATO DELL'ARTE DELLE PRINCIPALI MALATTIE VASCOLARI DEL FEGATO

I disordini vascolari primari:

La Trombosi Portale e l'Ostruzione extraepatica della vena porta

La Trombosi della vena porta (PVT) e la "Ostruzione extraepatica della Vena Porta" (EHPVO) sono definite in genere per la presenza di una ostruzione, generalmente una trombosi, che determina occlusione o stenosi del tronco portale principale o dei rami portalì. L'ostruzione può evidenziarsi a carico dei rami intraepatici principali e segmentali o a carico delle regioni extraepatiche e può estendersi prossimalmente alla vena splenica ed alle vene mesenterica superiore e inferiore.

Le cause possono essere sistemiche o locali, queste ultime agiscono come fattori precipitanti, in presenza di una o più condizioni protrombotiche misconosciute.

Le condizioni protrombotiche sistemiche, ereditarie o acquisite, presenti in circa il 60% dei nostri pazienti, costituiscono i fattori etiologici principali. I fattori locali sono principalmente di tipo infiammatorio (onfalite neonatale, sepsi,

pancreatite, colecistite, IBD, diverticolite, ascessi epatici), di chirurgia addominale (splenectomia, colectomia, shunt porto-sistemici, etc.) o traumatici.(7)

La etiologia è spesso multifattoriale. Le cause variano secondo l'età e l'etnia della popolazione studiata. Negli studi condotti su pazienti adulti di paesi occidentali vi è una maggiore prevalenza di trombofilia. Tuttavia si manifesta sempre in presenza di condizioni pro-trombotiche favorevoli.

Quando la diagnosi di trombosi portale è tardiva, il ruolo di fattori locali identificati anamnesticamente può essere solo presunto.

Nel 20% dei pazienti con trombosi della vena porta l'etiologia è sconosciuta, pertanto è probabile che la scoperta di nuove condizioni protrombotiche riduca in futuro il numero delle forme classificate come idiopatiche.(8)

La pancreatite acuta e soprattutto le sue complicanze sono una delle condizioni infiammatorie addominali che più frequentemente causano EHPVO (3-5% dei casi). La chirurgia

addominale ed i traumi addominali possono causare trombosi come conseguenza di un danno diretto sul sistema portale. Peraltro, molto spesso coesiste una condizione pro trombotica latente.(9)

Le informazioni di diagnostica per immagini concernenti l'estensione ai ramiportali intraepatici o extraepatici ed alle vene splenica e mesenteriche, ci permettono di discriminare tra le varie forme croniche e di diagnosticare l'instaurarsi di un *Cavernoma Portale*: definito da una rete di collaterali porto-portali a flusso epatopeto, conseguenti all'ostruzione del tronco portale; e la *trombosi isolata della vena mesenterica o della vena splenica*, in presenza di vena porta pervia, non rientrano nelle definizioni di PVT o EHPVO e sono state inserite nei criteri di esclusione del nostro studio, costituendo una entità clinica separata.

Fisiopatologia

La trombosi portale può essere determinata da patologia venosa primitiva, trombotica o infiammatoria, da infiltrazione

neoplastica (principalmente da carcinoma epatocellulare), da costrizione (carcinoma pancreatico o colangiocarcinoma) o da compressione causata da lesioni espansive infiammatorie. In questi casi la trombosi può essere un meccanismo sovrapposto.

La trombosi portale, in assenza di neoplasie maligne, rappresenta clinicamente una forma pura di ostruzione della vena porta, e rientrava nei criteri di inclusione del nostro studio.(10)

Segni e sintomi di epatopatia possono essere assenti o transitori.

Meccanismi compensatori spontanei giustificano come l'interruzione del flusso portale abbia limitate conseguenze sul fegato: il primo è una pronta vasodilatazione del letto arterioso epatico. Il secondo è il progressivo sviluppo di collaterali venovenosi epatopeti che oltrepassano il tratto di vena porta ostruito, già visualizzabili, in assenza di ricanalizzazione portale, dopo pochi giorni dall'ostruzione. Questi si sviluppano nella parete o intorno alle strutture adiacenti il tratto portale ostruito (dotti biliari, colecisti, pancreas, antro gastrico e duodeno) a costituire il

cavernoma portale. Il flusso portale é mantenuto dal cavernoma, ma a spese di un incremento della pressione portale (ipertensione presinusoidale).(8)(11)

Quando questi meccanismi di compenso sono stabilizzati, il flusso epatico é solo minimamente ridotto. Lo sviluppo di varici può avvenire sia lungo i collaterali porto-sistemici (varici esofagee o del fondo gastrico), sia nel contesto del cavernoma (antro gastrico o duodeno). Le conseguenze di un'ostruzione limitata ad uno dei rami portali principali (lobari, settoriali, o segmentari) sono ben visibili alle metodiche di imaging quali TC e RM come alterazioni morfologiche di atrofia-ipertrofia. Sebbene le conseguenze siano limitate, infatti un possibile transitorio e moderato incremento delle transaminasi, può far seguito all'atrofia del parenchima corrispondente al tratto occluso ed all'ipertrofia del restante parenchima epatico.(12)

Non si ha ipertensione portale clinicamente significativa e si generano solo limitati collaterali; la funzione epatica è normale.

Presentazione clinica della EHPVO

La presentazione clinica della EHPVO varia in rapporto al momento della diagnosi. In passato, in oltre il 70% dei casi, la EHPVO era diagnosticata occasionalmente allo stadio di cavernoma, e nella maggior parte dei casi non era possibile condurre un'indagine anamnestica efficace nel determinare le cause della fase acuta. Generalmente la diagnosi avveniva in corso di accertamenti per splenomegalia, piastrinopenia e/o leucopenia secondarie a ipersplenismo o a seguito di emorragia da varici esofagogastriche o rettali o, più raramente, per colestasi da compressione del cavernoma sulle vie biliari.

Nell'ultimo decennio, oltre il 50% delle EHPVO è stato diagnosticato in fase acuta. Sintomi della EHPVO acuta sono: dolore addominale, spesso irradiato (o prevalente) al dorso, generalmente associato a febbre alta, non necessariamente indicativa di infezione in atto. Sintomi più tardivi quali ematochezia, segni di peritonite, ascite, acidosi metabolica o comparsa d'insufficienza renale o respiratoria sono sospetti per infarto intestinale. Se l'EHPVO è conseguenza di un ascesso

addominale, sintomi prevalenti saranno: febbre intermittente con brividi e dolore al quadrante superiore destro; in questo caso spesso è presente emocoltura positiva per *Bacteroides* sp.

Gli esami di laboratorio sono aspecifici e poco utili; in fase acuta si può avere un modesto incremento di transaminasi, proteina C reattiva e globuli bianchi. La biopsia epatica non è utile: può essere normale o presentare alterazioni minime.(13)

Ottimizzazione delle tecniche di imaging per la visualizzazione di PVT e di EHPVO

L'assenza di flusso nel sistema portale, la presenza di trombo endoluminale o di cavernoma sono gli elementi diagnostici della EHPVO.

L'esame strumentale di prima istanza è l'ecografia con studio eco-color Doppler intra- ed extra-epatico, per valutare l'estensione dell'ostruzione ai rami portali ed alle diramazioni.

Permettono di indagare i vasi del distretto splancnico con sufficiente accuratezza. Ecograficamente la diagnosi di trombosi portale viene posta sulla base della dimostrazione di materiale ecogeno che ostruisce il lume del vaso con assenza completa o

parziale del flusso nella vena porta, o in base alla presenza di circoli collaterali che by-passano il vaso ostruito. Tra questi i più caratteristici formano il cosiddetto cavernoma portale, un groviglio di vasi serpiginosi, di calibro irregolare, costituiti da vasa vasorum della vena porta, ed i circoli collaterali pericolecistici.

Il color-Doppler consente di visualizzare porzioni di lume pervio e la presenza di flusso a valle della trombosi, se parziale oppure l'assenza totale di flusso, da confermare con il Doppler pulsato.

Esistono varie classificazioni ecografiche di trombosi portale.

Nonami et al, distinguono 4 gradi di trombosi:

grado 1: trombosi dei rami portali intraepatici;

grado 2 : trombosi del ramo portale principale, destro o sinistro, o della biforcazione;

grado 3: trombosi parziale del ramo principale;

grado 4: ostruzione completa del lume del ramo principale della vena porta;

Altresì considerando le trombosi dell'asse spleno-mesenterico-portale, Jamieson le divide in:

1. Trombosi, parziale o completa, limitata alla vena porta al di là della confluenza spleno-mesenterica;
2. Trombosi estesa al sistema venoso mesenterico superiore prossimale;
3. Trombosi diffusa del sistema splancnico ma in presenza di grossi circoli collaterali;
4. Trombosi diffusa del sistema venoso splancnico con sottili circoli collaterali associati.

L'eco Doppler, meglio se associato a color- o power-Doppler, consente una valutazione particolarmente sensibile e specifica e pertanto costituisce l'indagine di primo livello nel sospetto di una trombosi portale.

La limitazione della metodica ecografica è legata ai problemi di visualizzazione dei vasi splancnici, alla presenza di aria interposta con la sonda, alla dipendenza dell'abilità dell'operatore, ad eventuali alterazioni anatomiche o presenza di

patologie associate ed areobilia. Non essendo in alcuni casi possibile definire la pervietà della vena porta, in questi pazienti l'uso del mezzo di contrasto ecografico consente un netto miglioramento della visualizzazione e della confidenza diagnostica.

Nella nostra esperienza anche la valutazione quantitativa degli indici di resistenza arteriosa a livello del fegato e della milza può svolgere un ruolo importante nella diagnostica delle trombosi portali. A livello epatico infatti, la trombosi portale determina, in base all'buffer response, una vasodilatazione arteriosa epatica finalizzata al mantenimento di un adeguato flusso.

In fase acuta e subacuta mediante lo studio eco Doppler la vasodilatazione è documentabile quale riduzione degli indici di resistenza arteriosa epatica.

Nella trombosi portale associata o meno a cirrosi, si rileva infine un aumento degli indici di resistenza arteriosa splenica, conseguenza dell'ostacolato efflusso splenico.

L'angio-RM ha una sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica sovrapponibili alla angiografia (100% 98% 99% vs 91% 100% 96%) ed inoltre permette una buona valutazione del coinvolgimento biliare da parte dei circoli collaterali.

Vi sono poi segni indiretti della ipertensione portale in pazienti non cirrotici quali: l'aumento delle dimensioni della milza (splenomegalia); l'ipersplenismo con riduzione della conta piastrinica e leucocitaria; le varici esofagee.

La prosecuzione dell'iter diagnostico viene effettuata tramite una TAC con mezzo di contrasto (mdc) o una RM con mdc per superare le difficoltà tecniche di esecuzioni dell'esame ecografico. L'angio-RM è utile per diagnosticare la biliopatia da cavernoma.

L'instaurarsi di una cavernomatosi portale a seguito di un'ostruzione della vena porta o delle sue branche principali si rende manifesta all'imaging con la presenza di molteplici vasi venosi collaterali che rivascolarizzano il fegato e dalla perdita della normale architettura del sistema portale a vari livelli.

L'alterazione dei test di laboratorio epato-specifici del metabolismo epatico e stasi delle vie biliari in seguito a compressione estrinseca da parte delle collaterali venose è spesso associata. (14)(15)

Qual è la prevalenza e la storia naturale della colestasi associata a EHPVO cronica ?

Il termine *biliopatia portale* definisce alterazioni delle vie biliari intra- e/o extra-epatiche associate o meno a coinvolgimento della colecisti in pazienti con PTV cronica. Queste includono compressioni sulle vie biliari extra-epatiche da collaterali venosi paracoledocici, stenosi circoscritte delle vie biliari extra-epatiche, dislocazione delle vie biliari con conseguenti angolature, alternarsi di restringimenti e dilatazioni dei dotti ed irregolarità di parete. Il dotto epatico sinistro è più frequentemente e più gravemente coinvolto.

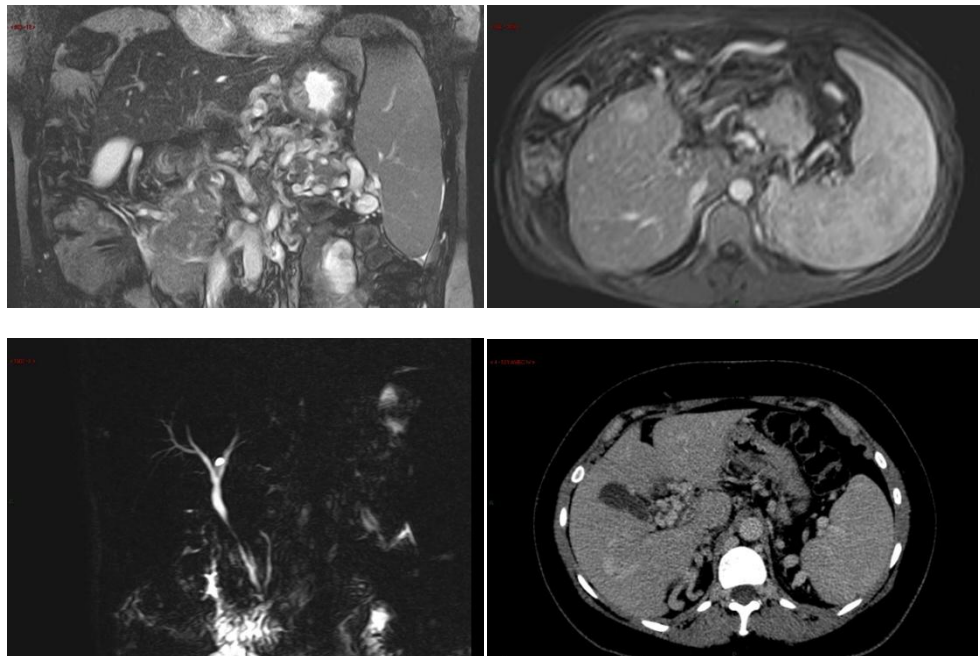
La biliopatia portale è molto studiata in India, dove la prevalenza, per ragioni non conosciute, è molto maggiore che nei paesi occidentali, e alterazioni delle vie biliari diagnosticate con

tecniche di imaging sono presenti in oltre 80% dei pazienti; tuttavia solo il 5% dei casi presenterà sintomi quali dolore addominale, ittero e/o febbre nel follow-up.(16)

Allo stato attuale non esistono sufficienti prove a supporto dell'evolutivezza della biliopatia portale.

Sono riportate complicanze quali colangiti, cirrosi biliare secondaria, calcolosi coledocica, embolia, ipoalbuminemia.(17)

Nessuna terapia è raccomandata in caso di biliopatia portale asintomatica (assenza di ittero o prurito). La Colangio-RMN è indicata per la diagnosi.



Sindrome di Budd-Chiari

La sindrome di Budd-Chiari (BCS) comprende un eterogeneo gruppo di disordini caratterizzati dall'ostruzione del ritorno venoso epatico a livello delle venule epatiche, delle vene sovra-epatiche, della vena cava inferiore o dell'atrio destro.(18)

In relazione alla natura ed al livello dell'ostruzione, la malattia si può presentare in maniera acuta con un decorso rapidamente progressivo oppure in maniera insidiosa con un graduale sviluppo dei sintomi.(19).

I fattori che contribuiscono allo sviluppo della sindrome di Budd-Chiari comprendono stati ipercoagulabili, sia ereditari che acquisiti, e una varietà di altre condizioni che possono essere identificati in circa il 75% dei pazienti. E' estremamente frequente la presenza di cause multiple nello stesso paziente. Disturbi ematologici, in particolare mieloproliferativi, sono le più cause comuni di sindrome di Budd-Chiari. La policitemia vera è responsabile nel 10-40% dei casi, mentre la trombocitemia

essenziale e la mielofibrosi sono cause meno comuni. La formazione di colonie eritroidi endogene può essere vista in più dell'87% dei pazienti con sindrome di Budd-Chiari idiopatica, suggerendo che la maggior parte dei pazienti nei quali non è apparente una causa della sindrome, hanno, in realtà, una malattia mieloproliferativa.

Altre cause della sindrome comprendono l'emoglobinuria parossistica notturna, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e la deficienza congenita di proteina C, S ed antitrombina III.

In pazienti con deficit ereditari di queste proteine tuttavia, i livelli sono ben al di sotto del 10 - 20 % del valore normale. Valori normali di fattore II (protrombina) e di fattore VII nel paziente o una deficienza di proteina C ed S negli altri membri della famiglia indicano una trombofilia ereditaria. La mutazione del fattore V di Leiden, la mutazione del gene per la protrombina e quella della metilene-tetraidrofolato reduttasi sono anche state notate in pazienti con sindrome di Budd-Chiari. Benchè alcune di queste mutazioni, quando presenti da sole, possono non conferire

una predisposizione alla trombosi venosa epatica, una loro associazione con altri fattori predisponenti può portare alla BCS

Cause meno comuni di BCS sono invasione tumorale da carcinoma epatocellulare, renale o surrenale, aspergillosi, malattia di Behçet, malattie infiammatorie dell'intestino, terapia con dacarbazina e membrane nella vena cava inferiore.(20)

Alcune cause di BCS (malattia di Bechet, emoglobinuria parossistica notturna, malattie mieloproliferative primarie), sono rari disordini sistemici nei quali la frequenza relativa di BCS sembra più alta che negli altri siti venosi, se confrontata con la popolazione generale. Tale differenza non è evidente nelle coagulopatie ereditarie e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Sempre sulla stessa linea, nell'ambito del sistema venoso epatico, il coinvolgimento appare differire in relazione alla causa.

Un diffuso coinvolgimento delle piccole vene epatiche è comune nella emoglobinuria parossistica notturna ma meno nelle malattie mieloproliferative e nella sdr. da anticorpi antifosfolipidi,

mentre non è stata riportata nei deficit ereditari della coagulazione. Un coinvolgimento primario della vena cava è stato associato al fattore V di Leiden e alla malattia di Bechet. Differenze nelle caratteristiche endoteliali o nei processi coagulativi a livello dei vari siti possono spiegare le specifiche interazioni con le sottostanti condizioni nel causare la trombosi. Le complicanze maggiori sono il sanguinamento gastroenterico correlato all'ipertensione portale; l'ascite, spesso refrattaria al trattamento diuretico per insufficienza renale indotta dai diuretici; il deperimento organico, spesso associato alle ripetute paracentesi. La progressione verso la "end-stage liver disease" può essere lenta o rapida, o può essere precipitata da riacutizzazioni. In alcuni pazienti, tuttavia, le esacerbazioni acute possono evolvere verso una parziale o completa remissione. Il carcinoma epatocellulare può presentarsi, ma questa complicanza è rara nei paesi occidentali. In molti pazienti con il tempo si formano noduli epatici multipli, simili all'iperplasia nodulare focale.

Nei limiti di studi con follow-up non esteso, non sembra che questi noduli siano responsabili di complicanze significative. Nel complesso è difficile predire il corso naturale della malattia nel paziente individuale.

Presentazione clinica della BCS

La presentazione clinica della sindrome di Budd-Chiari dipende dall'estensione e dalla rapidità dell'occlusione venosa epatica e dall'eventuale sviluppo di una circolazione collaterale che decomprima i sinusoidi epatici(20)

Quindi, l'ostruzione di una sola delle vene sovra-epatiche usualmente decorre in maniera asintomatica; una lenta ostruzione di due o tre vene sovra-epatiche produce una presentazione cronica o, se è accompagnata da esteso circolo collaterale, nessun sintomo; sia una rapida ostruzione di almeno due vene sovra-epatiche che una recente trombosi sovrapposta a una cronica ma parziale ostruzione, portano ad una presentazione acuta.

La sindrome può essere classificata come fulminante, acuta, sub-acuta e cronica. La presentazione acuta è caratterizzata da decorso breve, dolore addominale e febbre, ascite, rilevante aumento delle transaminasi sieriche, importante diminuzione dei fattori della coagulazione. La forma sub-acuta, che è la più frequente, ha un inizio più insidioso; ascite e necrosi epatica possono essere minime, poiché i sinusoidi epatici sono stati decompressi da circoli collaterali attraverso le vene epatiche e dal circolo portale. La presentazione cronica è caratterizzata da sviluppo indolente di ascite, o da sanguinamento per ipertensione portale, con transaminasi normali o solo lievemente alterate e moderata diminuzione dei fattori della coagulazione; l'ittero è raro. Sono stati descritti pazienti con trombosi delle vene epatiche asintomatici, nei quali i sinusoidi epatici erano decompressi da grandi collaterali intraepatiche e portosistemiche. Nausea, vomito e lieve ittero sono molto frequenti nelle forme acute e fulminanti, mentre splenomegalia e varici gastro-esofagee possono essere viste nelle forme croniche. Quando è occlusa la vena cava, circoli

collaterali dilatati sono visibili lungo i fianchi e dietro la schiena, con edemi ai piedi.(20)

Fisiopatologia

La trombosi delle vene epatiche o della vena cava inferiore é il principale meccanismo patogenetico responsabile della sindrome di Budd-Chiari.

L'ostruzione al ritorno venoso epatico produce un aumento della pressione nei sinusoidi epatici e ipertensione portale. Le conseguenti stasi e congestione producono un danno ipossico a carico delle cellule epatiche adiacenti. Questo meccanismo culmina nello sviluppo di necrosi degli epatociti nella regione centrolobulare con progressiva fibrosi centrolobulare, iperplasia nodulare rigenerativa ed infine cirrosi epatica.(20)

Le manifestazioni sono il risultato di tre fenomeni variamente correlati e associati: (1) la flebite acuta che produce dolore e febbre; (2) l'aumento della pressione nei sinusoidi a monte dell'ostruzione che produce epatomegalia dolente per la

distensione della capsula glissoniana, congestione, ipertensione portale e ascite; (3) la necrosi ischemica causata dalla improvvisa interruzione della perfusione epatica nei territori ostruiti, che produce necrosi, seguita da fibrosi e, quando la necrosi è massiva, insufficienza epatica.(21)

Ottimizzazione delle tecniche di imaging per la visualizzazione di BCS

La diagnosi di sindrome di Budd-Chiari primitiva è stabilita quando si dimostra un'ostruzione del ritorno venoso epatico in assenza di invasione tumorale o compressione.

L'indagine diagnostica di prima scelta per la diagnosi di BCS è l'ecografia con color Doppler.

All'ecografia i segni patognomici di BCS sono:

- (1) rilevante ipertrofia del lobo caudato, causa di importante assottigliamento della IVC;
- (2) epatomegalia;

(3) assenza di segni ecografici di cirrosi epatica con

ipertensione portale (dilatazione dei vasi

portali, splenomegalia) associata o meno a trombosi portale.

All'eco-color Doppler delle vene epatiche i seguenti aspetti possono considerarsi specifici di ostruzione venosa epatica:

(1) una vena sovra-epatica appare priva del segnale di flusso o con un flusso invertito o turbolento;

(2) grandi collaterali intra-epatiche o sottocapsulari si collegano con flusso continuo alle vene epatiche o alle vene diaframmatiche o intercostali;

(3) presenza di un'immagine a tela di ragno collocata di solito in prossimità dell'ostio della vena epatica, sempre in assenza di una vena epatica normale nell'area;

(4) onda venosa epatica assente o piatta, senza turbolenza;

(5) una corda iperecogena sostituisce la normale vena.

La presenza di un circolo collaterale e l'aspetto più caratteristico per la diagnosi, essendo presente in più dell'80% dei

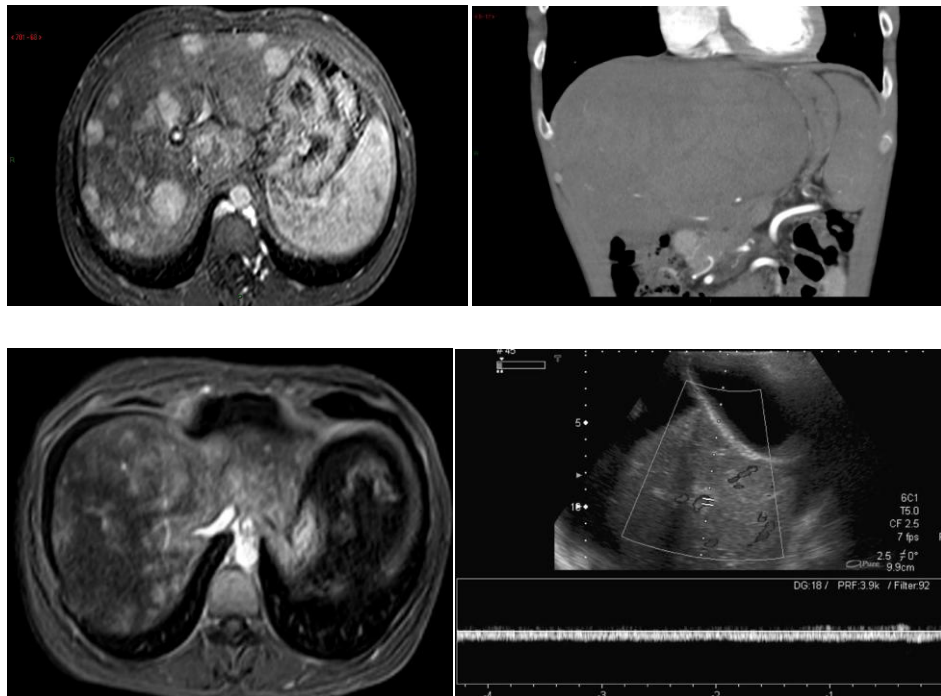
casi. Le limitazioni di uno studio ultrasonografico sono costituite dalla costituzione del paziente, che può precludere uno studio completo e l'insufficiente esperienza dell'operatore.

La risonanza magnetica (RM) con sequenze spin-echo e gradient-echo e con acquisizione multifasica dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico gadolinio endovena permette la visualizzazione delle vene epatiche ostruite e delle vena cava inferiore, delle collaterali intraepatiche e sottocapsulari, così come del pattern cosiddetto “*a tela di ragno*”. La RM, tuttavia, non è efficace quanto l'ecografia nel mostrare le collaterali intraepatiche e non permette una facile determinazione della direzione del flusso. La tecnica può essere standardizzata e i risultati non sono operatore dipendente.

Alla TC con mezzo di contrasto endovena, la mancata visualizzazione delle vene epatiche o della vena cava inferiore ne suggeriscono l'ostruzione. Tuttavia ci sono problemi di falsi positivi e di risultati indeterminati in circa il 50% dei casi. Alla TC con mdc e.v. si ha una buona visualizzazione delle alterazioni

parenchimali e morfologiche come le dimensioni del lobo caudato e della presenza di noduli rigenerativi e/o di lesioni epatiche; inoltre risulta metodica accurata per la ricerca di fattori precipitanti locali.

La RM risulta però migliore nel visualizzare l'intera lunghezza della vena cava inferiore e permette di differenziare la forma acuta della sindrome di Budd-Chiari dalle forme sub-acuta e cronica.



I disordini vascolari secondari:

La teleangiectasia emorragica ereditaria o Sindrome di Rendu-Osler Weber

La teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT) o malattia di Rendu-Osler-Weber è un disordine genetico caratterizzato da teleangiectasie cutanee e mucose e da malformazioni vascolari viscerali.

La lesione caratteristica dell'HHT, la teleangiectasia, è uno shunt artero-venoso cioè una connessione diretta tra arteriola e venula senza interposizione del letto capillare.

Diagnosi di HHT

La diagnosi è clinica ed è basata sulla presenza dei seguenti criteri: epistassi, familiarità, teleangiectasie cutanee e malformazioni vascolari viscerali². È considerata certa in presenza di 3 o 4 dei precedenti criteri, sospetta con due criteri ed improbabile con un solo criterio.

Da pochi anni è possibile eseguire test genetici che individuano le mutazioni responsabili presentinei geni responsabili della sindrome, ovvero endoglina sul cromosoma 9q e ALK1 sul cromosoma12q. Le due forme, geneticamente distinte ma sovrapponibili nel quadro clinico, sono definite,rispettivamente, HHT1 e HHT2. Esse comprendono circa il 90% dei casi totali di HHT. Nel restante10% si ipotizza la presenza di mutazioni in geni localizzati su altri cromosomi (5 o 7), non ancoraben identificati. La penetranza è fortemente dipendente dall'età e diventa quasi completa all'età di 40 anni. La presenza, severità e l'età di insorgenza delle differenti manifestazioni variano considerevolmenteanche tra i membri della stessa famiglia che presentano la stessa mutazione genetica; ciò rende difficile la diagnosi clinica in alcuni casi, specialmente nei giovani soggetti. Nelle famigliecon mutazione identificata, il test genetico consente di confermare o escludere con certezza l'HHT nei soggetti clinicamente sospetti.

Prevalenza delle malformazioni vascolari viscerali

Le malformazioni vascolari epatiche, sono spesso asintomatiche, ma possono causare gravi problemi clinici. La terapia consiste nell'embolizzazione terapeutica delle malformazioni vascolari polmonari con diametro dell'arteriola afferente >3 mm, cioè nell'occlusione della malformazione generalmente con spirali metalliche e conseguente riassorbimento spontaneo del sacco aneurismatico associato.

Lo screening delle malformazioni vascolari epatiche è raccomandabile nei soggetti con assenti diagnosi clinica certa (con la sola presenza di 1 o 2 criteri diagnostici di Curaçao) e/o in quelli in cui il test genetico non sia conclusivo o disponibile.

Le malformazioni vascolari epatiche sono osservate nel 32-72% dei pazienti con HHT esaminati con Doppler US e fino al 74% usando TC multistrato.

Uno studio recente controllato in cieco ha confrontato, in modo sistematico, la sensibilità dell'indagine ultrasonografica e della TC multistrato nella diagnosi delle malformazioni vascolari

epatiche nell'HHT, dimostrando che lo studio Doppler US individua malformazioni vascolari epatiche nel 85% dei pazienti HHT, con sensibilità analoga alla TC multistrato. La selezione dei pazienti (diversa nei vari studi), sottoposti a screening strumentale per malformazioni vascolari epatiche e la variabilità regionale del genotipo verosimilmente influenzano i dati raccolti.

Fisiopatologia delle malformazioni epatiche nell'HHT

L'entità del coinvolgimento epatico in corso di HHT è molto variabile, da piccole teleangiectasie, senza significato clinico, a voluminose malformazioni arterovenose.

Tre tipi di shunt intraepatici, spesso coesistenti, sono possibili :

- tra arteria epatica e vene sovraepatiche;
- tra arteria epatica e rami portalì;
- tra rami portalì e vene sovraepatiche.

Possibili conseguenze sono: scompenso cardiaco ad alta gittata, ipertensione portale, colangite ischemica, encefalopatia epatica.

I vasi anomali possono essere circondati da tessuto fibroso con espansione delle aree portali o fibrosi settale, in assenza di noduli rigenerativi completi.

I difetti di perfusione parenchimale possono indurre una reazione rigenerativa diffusa o focale (iperplasia nodulare focale, FNH). La FNH nei pazienti con coinvolgimento epatico da HHT ha una prevalenza 100 volte superiore a quella della popolazione generale.

La presenza di fibrosi, noduli di rigenerazione ed ipertensione portale può far diagnosticare erroneamente una cirrosi. Questa entità è invece definita “pseudocirrosi” e non si associa ad insufficienza epatica. Casi di vera cirrosi epatica in corso di HHT sono dovuti a infezione virale acquisita con le trasfusioni e sono oggi rari.

L’ipertensione portale è dovuta a shunt artero-portale e/o a iperplasia nodulare rigenerativa.

La presenza di shunt artero-venosi può causare ischemia dei dotti biliari (il cui apporto ematico deriva solo dalla arteria

epatica) cui segue colestasi (fosfatasi alcalina e gamma-gt 3-10 volte sopra la norma) o più raramente necrosi duttale e colangite, evento catastrofico che è stato anche indicato come “disintegrazione epatica”.

Ottimizzazione delle tecniche diagnostiche per la HHT

Tecniche di imaging sensibili sono: eco-Doppler, TC o MRI.

L’eco-Doppler è stato proposto per lo screening, per la sua accuratezza, innocuità, disponibilità, ripetibilità e basso costo.

La gravità del coinvolgimento epatico e la valutazione delle conseguenze emodinamiche (ipertensione portale, scompenso cardiaco ad alta gittata), oppure la presenza di lesioni focali epatiche, possono richiedere altre valutazioni: TC multistrato, MRI, angiografia, ecocardiografia, cateterismo cardiaco, esofago-gastroscopia.

La biopsia epatica è invece controindicata in pazienti con sospetta o provata HHT, sia per la tipizzazione di lesioni focali che nel

sospetto di epatopatia diffusa, per il possibile sanguinamento da malformazioni vascolari epatiche.

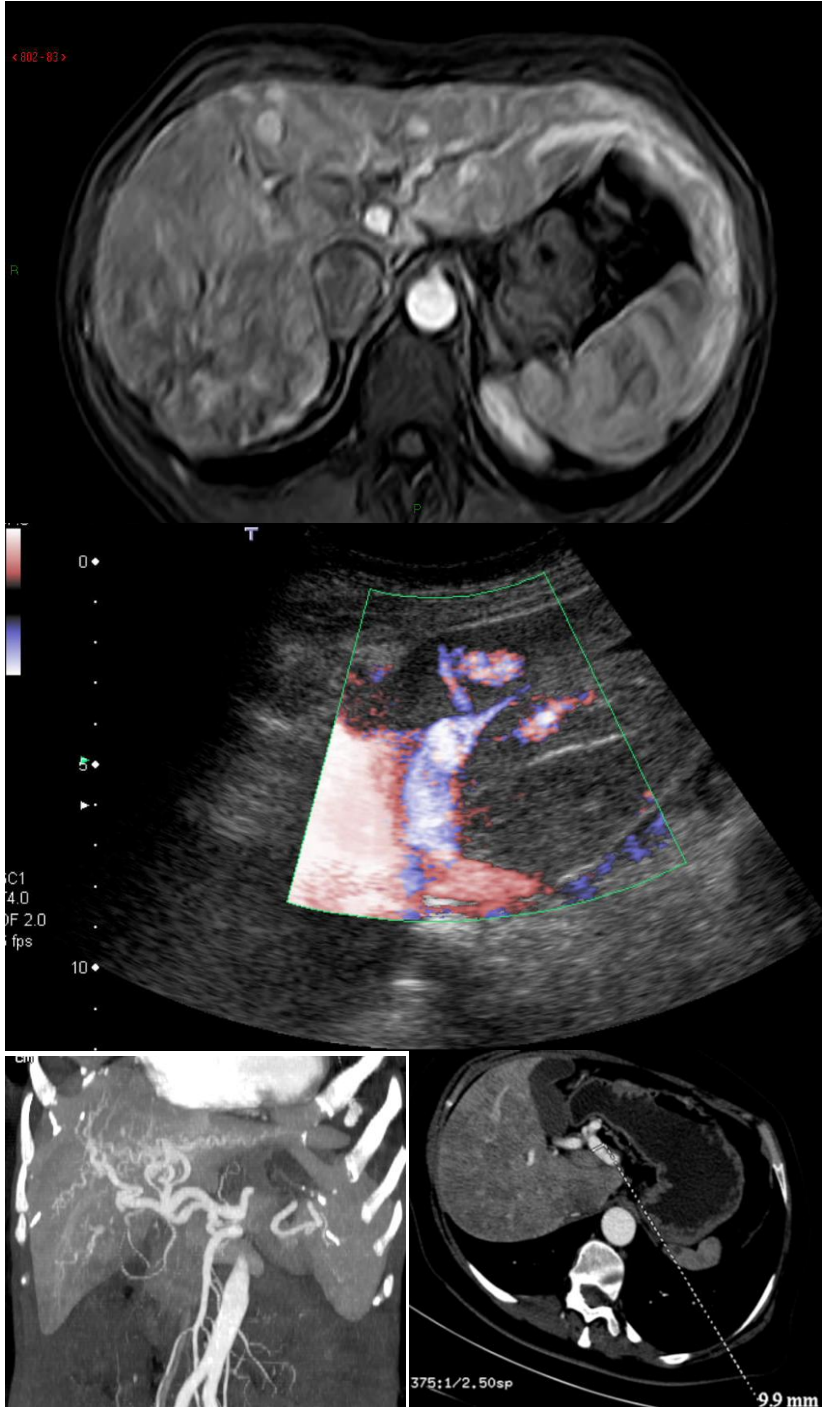
La diagnosi del coinvolgimento epatico nella HHT può essere ottenuta con eco-Doppler, TC multistrato o Risonanza Magnetica (l'eco-Doppler è l'esame di prima linea)

Nei pazienti con HHT e malformazioni vascolari epatiche la biopsia è controindicata per il rischio di sanguinamento.

Nel sospetto di epatopatia parenchimale deve essere avviato lo studio della funzionalità epatica mediante gli esami di laboratorio.

Il riconoscimento di lesioni focali deve condurre ad appropriato screening con tecniche radiologiche quali TC o RM e di laboratorio. La prevalenza della FNH nei pazienti con HHT e malformazioni vascolari epatiche è 100 volte più alta che nella popolazione generale.

La sintomatologia della malattia si caratterizza per la presenza di epistassi recidivanti, di teleangiectasie muco-cutanee e si caratterizza per la trasmissione di tipo autosomico dominante.



Revisione della letteratura

I disordini vascolari epatici costituiscono un gruppo di epatopatie rare.

L'ottimizzazione delle tecniche di imaging risulta, pertanto, determinante al fine di comprendere la corrispondenza tra gli aspetti diagnostici ed i principali aspetti fisiopatologici alla base delle alterazioni morfo-strutturali e funzionali dell'organo. Ancorchè nello studio e nel monitoraggio della comparsa di lesioni epatiche sulla base delle alterazioni vascolari a carico del parenchima.

Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra la presenza di lesioni nodulari in pazienti con patologie caratterizzate da disordini vascolari del fegato; in particolare, da una revisione della letteratura è emersa l'associazione tra la comparsa di queste lesioni in pazienti affetti da malattie vascolari primarie e secondarie del fegato quali la Sindrome di Budd-Chiari, la Teleangiectasia emorragica ereditaria (Malattia di Rendu-

Osler), la Fibrosi epatica congenita o l'Agenesia congenita della vena porta e la Trombosi portale.(1)(2)(3)(4)(5)(6)

Scopo del nostro studio

L'obiettivo che si propone il nostro studio è stato di valutare, nell'ambito dei disordini vascolari epatici primari e secondari, in assenza di patologia epatica preesistente o neoplasie addominali, la presenza o l'eventuale sviluppo di lesioni epatiche e validare l'ottimizzazione delle tecniche di imaging misurando l'accuratezza diagnostica.

Nel tentativo di determinare l'accuratezza diagnostica con le tecniche di imaging è stato richiesto il consenso per la interpretazione delle immagini informazioni inerenti la patologia di base di tutti i pazienti in particolare che tutti i pazienti avevano ottenuto una diagnosi di malattie vascolari del fegato.

La raccolta dei dati ha incluso anche le caratteristiche demografiche della popolazione in studio ed informazioni documentali aggiuntive quali le cause etiologiche delle sindromi

da malattie vascolari del fegato ed il monitoraggio delle lesioni epatiche.

Nell'ultimo decennio, grazie all'affinamento delle tecniche diagnostiche di imaging non invasivo, quali Ecografia ed Ecocolor Doppler, Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica, in grado di valutare accuratamente i vasi splancnici ed addominali e soprattutto in grado di valutare il flusso sanguigno, la diagnosi di malattie vascolari del fegato è divenuta molto più frequente. Tutto ciò ha consentito di ottenere un importante sviluppo delle conoscenze nel campo dei disordini vascolari del fegato ed i sottostanti disordini emocoagulativi ereditari ed acquisiti, che hanno portato ad una migliore comprensione delle cause primarie e secondarie.

Questo lavoro si propone pertanto di associare ad una valutazione sull'ottimizzazione delle metodiche di imaging in pazienti con malattie vascolari del fegato, un dato sulla prevalenza delle lesioni epatiche che insorgono sulla base di un meccanismo fisiopatologico ancora sconosciuto.

Le lesioni del fegato che presentavano caratteristiche di ipervascolarità sono state considerate nel follow-up.(22)

Le lesioni iperplastiche che vengono descritte come “like” sono simili istologicamente all’iperplasia nodulare focale ma generalmente di piccole dimensioni (inferiori ai 3 cm di diametro) e si differenziano per l’assenza di una cicatrice fibrosa centrale.(23)

Inoltre, la diagnosi differenziale con lesioni di tipo rigenerativo multiacinari risulta spesso impossibile sulla base delle sole caratteristiche all’imaging ed entrambe le lesioni all’esame bioptico mostrano altresì identici reperti istologici e invariato decorso clinico benigno, a causa di queste motivazioni abbiamo etichettato queste lesioni con il termine generico di FNH-like.(24)

Il meccanismo etiopatogenetico che porta alla comparsa di noduli epatici sulla base delle malattie vascolari del fegato è ancora in discussione, ma l’ipotesi più probabile secondo la quale si svilupperebbero consiste in un disequilibrio dei compartimenti vascolari che condurrebbe al raggruppamento degli epatociti

iperplastici fino allo sviluppo di una vera e propria lesione ipervascolare. La formazione di noduli potrebbe essere quindi riconducibile ad una alterazione su base vascolare.(25)

Il nostro studio è stato condotto su una popolazione selezionata di pazienti con malattie vascolari de fegato in cura presso con il Dipartimento Biomedico di Medicina Interna Specialistica (DI.BI.MIS) e le indagini radiologiche sono state eseguite presso l'Istituto di Radiologia "P.Cignolini" del Policlinico Universitario Paolo Giaccone di Palermo presso il Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi (DI.BI.MEF) dell'Università degli Studi di Palermo.

Si è voluta dimostrare sulla base di una analisi prospettica delle immagini acquisite in Ecografia ed Eco-color Doppler, Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica condotte in 37 pazienti la prevalenza di insorgenza di lesioni epatiche a seguito di eventi trombotici acuti o cronici a carico della vena porta e/o delle sue diramazioni principali; delle vene sovra

epatiche; o sulla base di disordini vascolari secondari; si è osservato in 16 pazienti.

All'imaging i noduli epatici presentano diverse caratteristiche, la maggior parte di queste lesioni mostra la stessa intensità di segnale del parenchima epatico circostante nelle sequenze di base e dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostrano aspetto di lesioni intensamente ipervascolari alla fase arteriosa, in assenza di wash-out durante le fasi tardive dello studio.

Il sintomo clinico più frequente, presente nel 95% dei soggetti che è stato il dolore addominale, associato ad ascite e splenomegalia.

L'instaurarsi di alterazioni morfologiche del parenchima epatico a seguito di una malattia vascolare si rende manifesta all'imaging con la presenza di molteplici vasi venosi o arteriosi collaterali che rivascolarizzano il fegato e dalla perdita della normale architettura del sistema venoso portale ed epatico ed arterioso a vari livelli.

L'alterazione dei test di laboratorio epato-specifici del metabolismo epatico e stasi delle vie biliari in seguito a compressione estrinseca da parte delle collaterali venose è spesso associata.(14)(15)

In letteratura, è stata descritta la comparsa di noduli in pazienti con Cavernoma Portale, è stato presentato un case report che descrive l'associazione tra la trasformazione cavernomatosa della vena porta e la presenza di un nodulo FNH-like; di Sindrome di Budd-Chiari e noduli di rigenerazione e di Teleangiectasia emorragica ereditaria e noduli di iperplasia nodulare focale o simili.(26)

Scopo del nostro studio è stato di valutare, nell'ambito dei disordini vascolari epatici primari e secondari, in assenza di patologia epatica preesistente o neoplasie addominali, la presenza o l'eventuale sviluppo di lesioni epatiche e validare l'ottimizzazione delle tecniche di imaging misurando l'accuratezza diagnostica.

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio prospettico, unicentrico dell'Università degli Studi di Palermo.

Il consenso è stato richiesto per la valutazione delle immagini e delle cartelle cliniche.

Selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti è stata effettuata da un ...(blinded to the review process) le parole chiave utilizzate per la selezione dei pazienti sono state: sindrome di Budd-Chiari, Sindrome di Rendu-Osler-Weber, teleangiectasia emorragica ereditaria, trombosi della vena porta, cavernomatosi portale e trasformazione cavernosa della vena porta.

Dal gennaio 2010 al Settembre 2013 i pazienti che sono stati arruolati per lo studio rispondevano ai seguenti criteri di inclusione.

Sono stati considerati i pazienti che avevano ottenuto una diagnosi di malattie vascolari del fegato, tutti i pazienti erano stati

sottoposti ad un esame ecografico ad un esame di Tomografia Computerizzata ed un esame di Risonanza Magnetica Nucleare per lo studio del fegato; la TC e la RM sono state eseguite con sequenze di base e sequenze dinamiche dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

La trombosi portale acuta è stata definita dalla presenza all'esame ecografico di base di materiale iperecogeno all'interno del lume del vaso con distensione della vena porta e delle vene tributarie.

All'eco-color Doppler, l'assenza di flusso in una parte o in tutto il lume della vena porta, sono stati patognomonici di trombosi.

Alla TC in basale la visualizzazione di materiale iperdenso in corrispondenza del lume della vena porta; e dopo somministrazione di mezzo di contrasto l'assenza di enhancement nel lume, l'aumento di enhancement epatico in fase arteriosa e la riduzione in fase portale.

Per la valutazione dell'estensione del trombo all'interno del sistema venoso portale si sono dimostrate più sensibili dell'eco-

color Doppler nella visualizzazione del distretto mesenterico e della parete intestinale eventualmente coinvolta da eventi trombotici.

In seguito alla trombosi venosa portale, l'instaurarsi di un cavernoma portale è stato definito sulla base della presenza all'imaging di molteplici vasi collaterali venosi in corrispondenza dell'ilo epatico, in assenza di visualizzazione del tronco portale principaleo delle branche principali alle indagini diagnostiche eseguite precedentemente, quali Ecografia bidimensionale con studio Eco-color Doppler, esame TC multidetettore dopo somministrazione endovena di mezzo di contrasto iodato o Risonanza Magnetica. Le collaterali venose alla base del cavernoma provvedono a creare un percorso alternativo all'afflusso venoso in seguito ad un evento trombotico a carico del tronco portale o delle branche intraepatiche.

Durante il periodo di valutazione tutti i pazienti che avevano ottenuto una diagnosi di "Trasformazione Cavernomatosa della Vena Porta" sono stati sottoposti ad un

esame diagnostico con sequenze dinamiche multifasiche per lo studio del parenchima epatico e delle vie biliari, al fine di escludere l'associazione tra Cavernoma Portale e Biliopatia Portale.

I reperti caratteristici osservati nella trombosi delle vene sovraepatiche (o Sindrome di Budd-Chiari) hanno riguardato l'assenza di flusso nelle vene sovra epatiche o nella vena cava inferiore (VCI) all'eco-color Doppler e le caratteristiche al contrast enhancement dinamico; la presenza o assenza di trombosi venosa visibile e la presenza di collaterali venose.

Nella teleangiectasia emorragica ereditaria (HTT) all'eco-color o Doppler l'analisi spettrale ha mostrato alta velocità di segnale di flusso in fase diastolica per la riduzione delle resistenze parenchimali. Vena porta e vene sovra epatiche di calibro aumentato ed anomalie legate alla presenza di shunt arterovenosi; arterioportali o arterioepatici. In TC e RM la presenza di enhancement intenso ed anormale durante la fase arteriosa precoce, dopo somministrazione di mezzo di contrasto

e.v., a livello della vena porta e delle sue diramazioni ed a livello delle vene sovra epatiche è stato considerato come indice di presenza di shunt arterio-portali e shunt arterio-sistemici.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non avevano eseguito un'indagine strumentale con esame TAC o RM durante il primo anno di follow-up; i pazienti che avevano precedentemente ottenuto una diagnosi di cirrosi (in seguito a conferma istologica dopo biopsia percutanea o chirurgica del parenchima epatico); i pazienti in cui all'indagine anamnestica erano stati evidenziati fattori di rischio conosciuti per lo sviluppo di malattie epatiche quali, infezioni virali pregresse evidenziate dalla positività ad antigeni virali per l'epatite B (anticorpi HBaAg, HBsAg e anti-HBc) o per l'epatite C (anticorpi anti-HCV o HCV-rna), consumo di sostanze alcoliche(aumentato consumo di alcohol >30 g al giorno), emocromatosi, (saturazione transferrina sierica >62%), deficit di α 1-antitripsina (livelli sierici di alpha1-antitripsina sierica <80 mg/dL), cirrosi biliare primitiva (presenza nel plasma di anticorpi antimitocondrio con titolo

anticorpale $\geq 1:40$), colangite primitiva sclerosante (caratteristiche classiche alla colangiografia in presenza di aumento del titolo anticorpale degli anticorpi ANA,ENA e pANCA $\geq 1:80$) e la presenza di una epatite su base autoimmune (anticorpi sierici anti nucleo $\geq 1:80$) (27)

Raccolta dati

In seguito alla iniziale determinazione dell'eleggibilità dei pazienti del nostro studio, un investigatore (in doppio cieco per la revisione dei dati) ha valutato le cartelle cliniche, i referti radiologici, gli interventi, le eventuali biopsie e le relazioni di dimissione di ciascun paziente valutandone le caratteristiche cliniche e strumentali. La raccolta dei dati ha incluso anche le caratteristiche demografiche della popolazione in studi come l'età, il sesso e l'etnicità dei pazienti, l'uso di contraccettivi orali, la presenza di shunt porto-sistemici o transgiugulari e i risultati dei test di laboratorio per la funzionalità epatica (livelli sierici di

AST, ALT, bilirubina totale, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl transferasi).

Informazioni documentali aggiuntive quali le cause etiologiche delle malattie vascolari del fegato, l'età del paziente alla diagnosi e l'intervallo di tempo tra la diagnosi disordini vascolari parenchimali ed il primo esame diagnostico eseguito nel follow-up.

Tecnica TC

La TCMD quadrifasica (vale a dire precontrasto e dopo MdC in fase arteriosa, portale e tardiva) è stata effettuata usando uno scanner TC multidetettore (PHILIPS) con un voltaggio di 130 kV e 130 mAs effettivi, con tempo di rotazione di 0,6 secondi, collimazione di 6,2 mm, e velocità di movimento del tavolo di 6 mm per rotazione. Le immagini con uno spessore di strato effettivo di 5 mm sono state ricostruite ogni 5 mm per ottenere sezioni contigue con indice di ricostruzione di 2,5 mm, per ottenere un "overlapping" (sovrapposizione) delle immagini. Le

immagini del fegato dopo somministrazione di mdc e.v sono state ottenute dopo un bolo di 2,0 ml/kg di mdc non-ionico (Iomeron 350, Bracco, Milano, Italia) con flusso di 4 ml/s mediante iniettore automatico (Multilevel CT, Medrad, Pittsburg, Pa, USA). Una tecnica computerizzata di bolus tracking è stata impiegata per identificare il ritardo ottimale dell'inizio della fase arteriosa, che iniziava 10–14 secondi dopo la rilevazione automatica del picco di enhancement aortico; la fase portale e quella tardiva sono state acquisite 70 e 180 secondi dopo l'inizio dell'iniezione.

Tecnica RM

Tutti gli esami di Risonanza Magnetica per lo studio del fegato e delle vie biliari sono stati performati con apparecchiatura con un sistema a 1.5 Tesla (Gyroscan Intera, Philips Medical System, Best, the Netherlands), equipaggiata con un sistema RF a otto canali provvisto di maximum gradient strength, con un peak slew rate di 0,8mT/m/sec.

Le immagini sono state acquisite in anteroposteriore con un coil di superficie con una bobina phased-array a sei canali.

Come da protocollo standard per lo studio multifasico del fegato, le sequenze di Risonanza Magnetica acquisite sono state performate secondo il seguente ordine: sequenze T2-pesate in Half-Fourier Single Shot Turbo Spin Echo (HASTE) nei piani assiale e coronale; sequenza T2-pesate Fast Spin Echo (FSE) in respiratory-triggered con soppressione del grasso e sequenze T1-pesate Dual Gradient Echo (GRE) single breath-hold in fase ed in opposizione di fase sul piano assiale; sequenze 2D e 3D T1-pesate spoiled GRE. In aggiunta, sequenze single-shot FSE per la Colangiografia a RM dopo la somministrazione di chelati di gadolinio per lo studio dinamico 2D e 3 D.

Lo schema dell'acquisizione delle sequenze T2-shortening effettuata dopo la somministrazione del mezzo di contrasto con chelati di gadolinio consente di ottenere una maggiore soppressione del segnale del parenchima epatico perfuso, con aumento cospicuo del segnale dei liquidi in corrispondenza dei

dotti biliari contenenti fluido. I parametri e I protocolli eseguiti dell'imaging a risonanza magnetica per lo studio del fegato sono descritti nella tabella 1.

Un terzo-quarto campo di vista è stato utilizzato nella medesima direzione della codifica di fase. Il tempo medio di acquisizione inteso come durata dell'intero esame di risonanza magnetica per lo studio del fegato e delle vie biliari è stato di 40 minuti dall'ingresso del paziente.

In tutti i pazienti, l'esame RM è stato effettuato con tecnica trifasica, dopo somministrazione di Chelati di Gadolinio (gadoterate meglumine; Dotarem[®], Guebert, Villepinte, France), attraverso un catetere angiografico di 18-22 Gauge inserito in una vena antecubitale del braccio, mediante iniettore meccanico automatico RM-compatibile a due camere (Spectris, Medrad Pittsburgh, PA) è stato somministrato il mezzo di contrasto intravenoso in quantità di 0.02mmol/kg, alla velocità di 2 ml/s. Il contrasto, somministrato a bolo, è stato seguito dalla

somministrazione di 20 ml di soluzione salina (0.9% soluzione di cloruro di sodio) alla stessa velocità di flusso.

Sono state acquisite sequenze 3D spoiled, T1-pesate in eco di gradiente (GRE) a 20-25 secondi, 60-70 secondi e 150-300 secondi dall'inizio della somministrazione di mezzo di contrasto durante le fasi arteriosa dominante, portale e tardive, rispettivamente.

Analisi Qualitativa delle Immagini

Le immagini di risonanza magnetica, ottenute dallo studio dell'addome superiore, sono state retrospettivamente analizzate da due radiologi in consenso (in doppio cieco durante tutto il processo).

Lo studio delle pellicole radiografiche relative agli esami di risonanza magnetica erano state stampate con una finestra di visualizzazione standard per il parenchima epatico. Le immagini visualizzate sul sistema PACS utilizzando finestre di visualizzazione adeguate allo studio del parenchima epatico.

I due radiologi hanno valutato le immagini in condizioni di lettura costanti, in ambiente con le luci soffuse. Nel tentativo di determinare l'accuratezza diagnostica in risonanza magnetica è stato richiesto il consenso per la interpretazione delle immagini alla RM; inoltre, erano state messe a disposizione dei due radiologi informazioni inerenti la patologia di base di tutti i pazienti in particolare che tutti i pazienti avevano ottenuto una diagnosi di malattia vascolare del fegato.

La diagnosi di lesioni epatiche è stata effettuata in alcuni tra i pazienti della nostra popolazione, ma i radiologi hanno valutato le immagini in doppio cieco riguardo alle restanti informazioni cliniche, l'interpretazione delle immagini e la diagnosi contenuta nel referto al tempo dell'esecuzione dell'esame RM. (28)

I lettori hanno valutato i seguenti criteri per la caratterizzazione dei noduli, di seguito riportati, nelle immagini:

(i) numero delle lesioni, (ii) diametro (definito come massimo diametro trasverso), (iii) sede (in accordo con la

segmentazione anatomica epatica secondo Couinaud (29) e Bismuth(30)(iv) distribuzione (periferica o centrale sulla base della sede e del contatto con la glissoniana, (v) margini (distinti come netti o irregolari), (vi) superficie (liscia o lobulata), (vii) intensità di segnale (iperintenso, isointenso o ipointenso rispetto al parenchima epatico circostante) e (viii) comportamento (omogeneo o eterogeneo). L'intensità di segnale delle lesioni è stata comparata visivamente con l'intensità del tessuto circostante. Nelle immagini sulle sequenze T1-pesate, l'intensità di segnale delle lesioni comparata con l'intensità dei muscoli paravertebrali è stata considerata ipointensa. Nelle immagini sulle sequenze T2-pesate l'intensità di segnale delle lesioni è stata valutata come di maggiore intensità rispetto al segnale della milza e minore del segnale del liquor cerebrospinale che è stato considerato come marcatamente iperintenso. Un segnale di intensità compresa tra il segnale del parenchima epatico e del parenchima splenico è stato considerato tenuamente iperintenso. L'intensità di segnale delle lesioni comparate al medesimo

segnale del fegato nelle sequenze T1- e T2-pesate è stato valutato iso-intenso. Nelle sequenze post-contrastografiche T1-pesate GRE l'intensità di segnale delle lesioni è stata comparata con l'intensità del parenchima circostante nelle varie fasi dello studio. L'enhancement delle lesioni durante la fase arteriosa è stato ritenuto omogeneo se l'aumento dell'intensità di segnale aveva le stesse caratteristiche nell'intera lesione (in tutte le parti), fatta eccezione per la presenza di una cicatrice fibrosa o di sepiamenti nel contesto. La presenza di wash-out è stata valutata come comparsa di iper- o iso-attenuazione durante la fase arteriosa e successiva ipo-attenuazione in fase portale e/o tardiva della lesione se comparata con il parenchima epatico contiguo.

Per ciascuna lesione, i due lettori hanno inoltre valutato la presenza di pseudocapsula (definita come un cerchio di aumentata intensità di segnale lungo il perimetro della lesione nelle immagini tardive dopo somministrazione di mezzo di contrasto), calcificazioni, aree emorragiche (definite come aree di aumentata intensità di segnale non presentanti contrast-enhancement nelle

sequenze T1-pesate), necrosi (definite come non-enhancing aree di segnale simile alla colecisti nelle sequenze T1- e T2-pesate) grasso (valutato come perdita del segnale nelle sequenze T1-pesate in opposizione di fase quando comparato con le corrispondenti immagini T1-pesate in fase) e la presenza di una cicatrice fibrosa centrale (area di alterata intensità di segnale in corrispondenza del centro della lesione nelle sequenze pre- e post-contrastografiche). La presenza di lesioni epatiche associate di diversa natura e con caratteristiche di segnale differenti è stata segnalata.

Sono stati inoltre documentati, dai due radiologi in consenso, reperti relativi all'estensione della patologia di base; ad esempio per la cavernomatosi portale (presenza di gavoccioli venosi intra-epatici ed extra-epatici pericolecistici, pericoledocici e peripancreatici con estensione della trombosi alla confluenza spleno-portale e porto-mesenterica); per la sindrome di Budd-Chiari (presenza di assenza di enhancement in una o più vene sovraepatiche); per la teleangiectasia emorragica ereditaria

(presenza di shunt artero-venosi, dilatazione della arteria epatica e del tripode celiaco). Le dimensioni e la morfologia epatica in toto e dei segmenti interessati (atrofia e ipertrofia), la presenza e la distribuzione di aree di alterata perfusione arteriosa (THAD,THID), l'aumento di calibro dell'arteria epatica comune all'ilo (definita come aumento del diametro rispetto all'arteria splenica) e la presenza di dilatazione delle vie biliari intra- e/o extra-epatiche (è stato considerato regolare un diametro del coledoco compreso entro 6 mm nelle sequenze Colangio-RM con incremento nel calibro di circa 1-mm nei pazienti che avevano superato i 50 anni di età o calibro lievemente superiore o uguale a 8 mm di diametro in pazienti precedentemente sottoposti ad intervento di colecistectomia).

Sono stati considerati reperti ausiliari la presenza di ipertensione portale inclusa la presenza di varici esofagee (definite come collaterali anormali e dilatate), splenomegalia (definita come aumento del diametro longitudinale della milza superiore ai 12,5 cm), shunt spleno-renali (anastomosi spontanea

della vena splenica o delle varici perispleniche fino alla confluenza con la vena renale di sinistra) e ascite.

Sono stati considerate le modificazioni a carico del fegato in seguito alla trombosi portale o del sistema epatico ed allo sviluppo della cavernomatosi e la morfologia epatica è stata classificata secondo i criteri della atrofia-ipertrofia complex, è stata dunque ricercata la presenza nel fegato del pattern caratteristico, rappresentato dalla presenza di atrofia dei segmenti laterali di sinistra (II e III segmento epatico) e del lobo di destra (V, VI, VII e VIII segmento) che si accompagna a ipertrofia del lobo caudato (I-IX segmento) o del lobo quadrato (IV segmento) o di entrambi. (12)

Analisi delle immagini nel follow-up

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un monitoraggio mediante esami TC e RM per un periodo minimo di un anno nel corso del follow-up successivo alle indagini diagnostiche eseguite alla diagnosi di trombosi della vena porta o di cavernomatosi

portale. La durata media del follow-up è stata di 4,3 anni (range 0-13 anni).

Tutte le indagini radiologiche disponibili eseguite durante il follow-up sono state analizzate in ordine cronologico e sono state considerate tutte le caratteristiche relative all'analisi qualitativa delle immagini.

Per ciascun paziente, gli esami eseguiti durante il periodo di follow-up sono stati comparati con le immagini del primo esame a risonanza magnetica per determinare le modificazioni o la stabilità delle lesioni in termini di diametro (cambiamenti arbitrari definiti in misura di un aumento del diametro trasverso nelle dimensioni delle lesioni misurate superiore ai 5 mm) e in termini di incremento numerico delle lesioni epatiche.

Sulla base dei suddetti reperti all'esame di risonanza magnetica, i pazienti sono stati assegnati a due distinte categorie: Categoria 1 (decorso clinico benigno), ovvero quei pazienti in cui le lesioni rimanevano stabili o si riducevano nel tempo per dimensione e numero nel corso del follow-up ad un anno;

Categoria 2 (decorso clinico progressivo), che includeva i pazienti le cui lesioni si erano modificate durante il follow-up ad uno o più anni, ovvero i pazienti che mostravano un incremento dimensionale o numerico delle lesioni epatiche.

Linee guida standard per la diagnosi

La diagnosi assegnata alle lesioni focali epatiche è stata ottenuta nel rispetto delle linee guida standard e dei riferimenti bibliografici. I criteri richiesti per la diagnosi conclusiva di lesioni epatiche benigne hanno soddisfatto i seguenti criteri: (i) criteri diagnostici ben definiti all'esame di risonanza magnetica e decorso clinico benigno (ad esempio stabilità o regressione) nel corso del follow-up in un periodo non inferiore ai 12 mesi; (ii) conferma istologica mediante biopsia percutanea o chirurgica. La conferma istologica è stata obbligatoria per la diagnosi di lesioni epatiche maligne.

L'analisi istologica è stata eseguita utilizzando i criteri diagnostici dell'International Working Party Terminology of Nodular Hepatocellular Lesions. (31)

Come mostrato nell'Appendice A1.

Sulla base dei criteri sopramenzionati è stata effettuata la diagnosi differenziale tra lesioni di iperplasia nodulare focale e i noduli rigenerativi multiacinari risulta spesso impossibile sulla base delle sole caratteristiche all'imaging, entrambe le lesioni all'esame bioptico mostrano altresì identici reperti istologici e invariato decorso clinico benigno, a causa di queste motivazioni abbiamo etichettato queste lesioni con il termine generico di noduli epatici. Queste lesioni sono state caratterizzate per la presenza di epatociti iperplastici riuniti (in plates one or two cell wide) in assenza di atipie cellulari. Il parenchima circostante può presentare una maggiore quota di componente fibrosa e potrebbe mostrare atrofia e congestione.

La biopsia percutanea dei noduli più significativi è stata eseguita nei pazienti che avevano ottenuto una diagnosi di noduli

di rigenerazione multifocali ed in alcuni pazienti che presentavano l'associazione con altre lesioni di tipo benigno (adenoma e angioma epatico).

La accuratezza diagnostica per la diagnosi di trombosi epatica venosa all'ecografia ed alla TC è stata approssimativamente del 70% e del 50%.

Analisi statistica

La prevalenza delle lesioni epatocellulari è stata valutata sulla nostra popolazione in studio. Le lesioni multiple aventi caratteristiche simili all'indagine RM riscontrate nello stesso paziente sono state considerate come un singolo reperto. L'analisi univariata sulle caratteristiche cliniche e demografiche e sui reperti RM è stata effettuata per determinare le differenze tra il sottogruppo dei pazienti con malattie vascolari del fegato che avevano sviluppato i noduli epatocellulari e i pazienti con malattie vascolari del fegato che non presentavano la comparsa dei noduli. Un'analisi multivariata non è stata eseguita a causa dell'esiguo numero delle lesioni nella nostra serie.

La comparazione fra i metodi diagnostici è stata eseguita usando il test Mac Nemar e basandosi su valori di p esatti. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate tramite l'utilizzo di un software statistico (StatView 5; SAS Institute, Cary NC). Un

valore di P minore o uguale a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Sensitività, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) sono stati calcolati per paziente e per lesione per ogni metodo diagnostico, usando intervalli di confidenza esatti del 95%.

Il confronto dei diversi parametri presi in considerazione con le due metodiche è stato eseguito con test t di Student per dati appaiati, test t di Student per dati indipendenti e test χ^2 a seconda delle necessità considerando come statisticamente significativo un valore di $p \leq 0,05$. La concordanza tra i diversi radiologi è stata calcolata con il test κ di Cohen. L'accuratezza diagnostica delle diverse misurazioni vascolari eseguite nel predire la presenza di HAVMs è stata determinata mediante analisi delle curve ROC

RISULTATI

Popolazione

Nel nostro studio retrospettivo 54 pazienti furono arruolati e ritenuti elegibili perchè rispondenti ai criteri di inclusione dello studio (come descritto nella Flowchart 1). Dei cinquantaquattro pazienti che inizialmente la lista aveva generato ne vennero esclusi 17 per mancanza di immagini sui controlli eseguiti al follow-up su pellicola o per inadeguatezza dell'esame a causa di importanti variazioni nel protocollo di esecuzione dell'indagine.

I rimanenti 37 pazienti (età media 49,2 anni; range, 16-81 anni) compresi nella nostra coorte di studio, includevano 21 uomini (età media 52,2 anni; range, 25 – 76 anni) e 16 donne (età media 47,2 anni; range, 31 – 81 anni).

Nella nostra popolazione composta da 37 pazienti la prevalenza delle malattie vascolari è stata secondaria a disordini protrombotici, in particolare la maggior parte dei pazienti (n=19)

presentavano una sindrome mieloproliferativa che costituiva la causa più frequentemente riportata nel 48,3 % dei pazienti. In 10 pazienti la causa è rimasta misconosciuta nel 17,2 % dei casi.

L'età media dei pazienti al momento della diagnosi di cavernomatosi portale era di 42,5 anni (range, 16 – 76 anni). Tre pazienti riferivano nella raccolta anamnestica l'assunzione prolungata di contraccettivi orali. Nessuno tra i pazienti della nostra popolazione aveva eseguito un trattamento chirurgico di shunt porto-sistemico o era stato sottoposto alla creazione di uno shunt transgiugulare intraepatico porto-sistemico.

Risultati dell'analisi qualitativa delle immagini

In totale, trentasette (37) lesioni FNH-like sono state identificate in dodici (19) pazienti.

La prevalenza del riscontro di noduli epatici in pazienti con cavernomatosi portale nella nostra popolazione è pari al 51,3% (19 pazienti su 37). E tra queste, quattro lesioni riscontrate in tre pazienti con FNH-like multifocale hanno ottenuto una verifica

istologica mediante biopsia percutanea effettuata sotto guida ecografica con un ago di 18-gauge (needle liver core biopsy), mentre la risultante delle caratteristiche all'imaging pre- e post-contrasto e la stabilità delle lesioni durante i controlli effettuati nel follow-up dei pazienti sono stati considerati sufficienti per assegnare la diagnosi nelle restanti trentatré lesioni in sedici pazienti.

Il diametro trasverso medio delle lesioni era di 1,3 cm (range, 0,5-4,2 cm). In 5 pazienti sono state riscontrate lesioni singole (diametro medio 1,5 cm; range, 0,7 – 2,8 cm) e nei restanti 14 pazienti le lesioni erano multiple (diametro medio 12,6 cm; range, 0,5 – 4,2 cm); in particolare, si è notata la presenza di due lesioni in 5 pazienti, tre lesioni in 3 pazienti e la presenza di quattro o più lesioni nei restanti 6 pazienti.

La distribuzione dei noduli ha interessato tutti i segmenti epatici. È stata altresì eseguita un'analisi della distribuzione dei noduli e sono stati riscontrati 13 noduli in 7 pazienti come “a distribuzione centrale” se rilevati nei segmenti ipertrofici (I-IV

segmento) e 24 noduli in 12 pazienti “a distribuzione periferica” rilevati nei restanti segmenti (II, III, V, VI, VII e VIII segmento).

In 24 noduli a distribuzione periferica è stata notata l’associazione delle lesioni con le aree di alterata perfusione visualizzate come zone di iperarterializzazione.

Tutte le lesioni presentavano margini circoscritti e superficie omogenea.

In un paziente che presentava lesioni FNH-like multiple (n= 9 lesioni) è stato segnalata la presenza di una tenue iperintensità delle lesioni rispetto al parenchima epatico contiguo nelle sequenze di base T1-pesate in fase ed in opposizione di fase, altre 4 lesioni mostravano tenue iperintensità, 7 lesioni tenue ipointensità e 17 lesioni isointensità nelle sequenze T1-pesate.

Dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, tutte le lesioni hanno dimostrato un intenso enhancement, omogeneo o globulare durante la fase epatica arteriosa, che persisteva durante le fasi più tardive dello studio.

Le lesioni che si presentavano iperintense nelle fasi tardive dopo somministrazione di mezzo di contrasto sono risultate le stesse lesioni che mostravano una intensità di segnale lievemente maggiore al parenchima epatico contiguo anche nelle sequenze di base T1-pesate. Nessuna lesione ha mostrato segni di wash-out, presenza di pseudocapsula, calcificazioni, emorragia, necrosi o grasso.

Dei 12 pazienti che presentavano lesioni di iperplasia nodulare, due pazienti tra questi (17%) mostravano l'associazione con altre lesioni epatiche benigne. In un paziente è stata notata l'associazione tra due lesioni rigenerative ed un angioma tipico (1,9 cm di diametro) confermato al follow-up mediante gli esami strumentali eseguiti nel corso di 36 mesi; in un altro paziente si è notata l'associazione tra cinque lesioni FNH-like e la presenza di una lesione con caratteristiche atipiche, che all'esame istologico si è rivelata essere un adenoma epatocellulare con degenerazione adiposa (4,2 cm di diametro) (Figura 3).

L'analisi univariata non ha mostrato significative differenze nelle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti. Fatta eccezione per una significativa elevazione della frequenza dell'aumento di calibro dell'arteria epatica comune, misurata all'ilo (Tabella 1. e Tabella 2; $P \leq 0.002$).

Imaging nel Follow-up

Nella nostra popolazione, 19 pazienti presentavano la comparsa di noduli. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up e tra questi 9 pazienti hanno eseguito il follow-up esclusivamente con risonanza magnetica per lo studio del fegato e delle vie biliari.

Le immagini ottenute nel corso del monitoraggio dei pazienti sono state comparate con le immagini del primo esame di risonanza magnetica per determinare le modificazioni o la stabilità delle lesioni in termini di dimensione e di incremento numerico.

Quattro pazienti hanno mostrato lo sviluppo di 9 nuove lesioni durante il follow-up e sono stati assegnati alla “Categoria 2” (decorso clinico progressivo). In particolare, in un paziente è stata descritta la comparsa di 2 noduli nel corso del primo anno di follow-up; in due pazienti si è notata la comparsa di 1 nodulo nei 2 anni successivi dalla data di riscontro della prima lesione FNH-like; e in un paziente si è notato l’aumento progressivo nel numero delle lesioni con la comparsa di 2 lesioni in 1 anno e di altre 3 neo lesioni in 2 anni.

Il diametro medio delle neo lesioni era di 8,3 mm (range, 5 – 12 mm). (Tabella 3)

Non è stato evidenziato nessun incremento dimensionale (superiore ai 5 mm) dei noduli preesistenti.

I restanti otto pazienti hanno mostrato un decorso clinico benigno, ovvero le lesioni sono rimaste stabili nel tempo per dimensione e numero nel corso del follow-up ad un anno.

DISCUSSIONE

L'interessamento epatico nelle manifestazioni più frequenti delle malattie vascolari e la reale prevalenza dell'associazione con lesioni nodulari epatiche è ormai conosciuta grazie al miglioramento di tecniche d'imaging come ecografia, TC e la RM che hanno consentito il riconoscimento di specifiche alterazioni vascolari in circa il 70% dei pazienti, che sono spesso asintomatici.

Nonostante la bassa prevalenza di casi sintomatici, la conoscenza delle lesioni vascolari epatiche è fondamentale per diverse ragioni.

In primo luogo, in assenza di test genetico o con test inconclusivo, l'evidenza di lesioni epatiche costituisce uno dei criteri clinici di Curacao per formulare una diagnosi, nella nostra casistica in 15/37 (40,5%) casi.

In secondo luogo è noto come le lesioni epatiche tendano a peggiorare nel tempo e che l'età mediana dei pazienti sintomatici è di 42 anni, pertanto la possibilità di diagnosticare precocemente

il coinvolgimento epatico, potrebbe consentire di selezionare i soggetti da sottoporre a follow-up più stretto.

Infine la corretta interpretazione di queste lesioni, in esami diagnostici eseguiti per altri motivi, è fondamentale per evitare che in centri con poca familiarità con le malattie vascolari per il fegato si possa decidere di sottoporre i pazienti ad indagini diagnostiche invasive come biopsia epatica o l'ERCP che potrebbero comportare severe complicanze.

In base a tali considerazioni, anche se la RM e l'Eco-color Doppler si sono dimostrate le metodiche d'imaging più accurate, è essenziale la ricerca di altre indagini con la stessa accuratezza diagnostica, ma con minore invasività biologica. La sensibilità dell'eco-color Doppler è risultata simile a quella della TAC per le patologie correlate alla trombosi portale e cavernomatosi della vena porta, è risultata superiore nei pazienti con teleangiectasia emorragica ereditaria.

Tuttavia è opinione comune che la valutazione ecografica dei pazienti con richieda operatori molto esperti e che i migliori

risultati si possano ottenere esclusivamente nei centri di riferimento per lo studio della malattia.

Nella nostra esperienza, la RM ha dimostrato la maggiore accuratezza diagnostica rispetto alla TC () per la visualizzazione delle lesioni vascolari epatiche caratteristiche confermando l'elevata frequenza di tali lesioni descritta dalla recente letteratura.

La presenza di alterazioni vascolari, analogamente non sono state dimostrate differenze significative rispetto a precedenti casistiche per quanto riguarda le caratteristiche morfologiche dell'arteria epatica, della vena porta e nella distribuzione dei diversi tipi di shunt.

Un ulteriore vantaggio della RM è legato alla necessità di una minore quantità di mezzo di contrasto a base di gadolinio rispetto al mezzo di contrasto organo-iodato della TC, con un rischio minore di sovraccarico cardiaco nei pazienti con scompenso ad alto flusso.

Nel nostro studio gli shunts porto-venosi non sono mai stati evidenziati con nessuna delle due metodiche. Le difficoltà nella loro identificazione è ben conosciuta ed è dovuta ad una insufficiente risoluzione spaziale e temporale delle tecniche di imaging e dal fatto che tali shunts sono spesso microscopici.

Nella nostra popolazione in studio, la prevalenza delle lesioni in pazienti che hanno sviluppato una malattia vascolare del fegato è stata del 51%. La maggior parte delle lesioni mostravano caratteristiche sovrapponibili all'imaging e l'analisi univariata eseguita nel gruppo di pazienti che avevano sviluppato i noduli paragonato al gruppo di pazienti che al controllo non presentavano la comparsa dei noduli, non ha mostrato significative differenze nelle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti e dei reperti.

I due sottogruppi di pazienti sono risultati omogeneamente distribuiti, fatta eccezione per una significativa elevazione della frequenza dell'aumento di calibro dell'arteria epatica comune, misurata all'ilo (Tabella 1; $P \leq 0.002$).

Dunque è stata notata l'associazione di aree ad alterata perfusione con la comparsa dei noduli.

L'analisi della distribuzione dei noduli è stata associata alla comparsa di aree di alterata perfusione epatica considerate come aumento compensatorio dell'apporto arterioso dovuto alla riduzione relativa dell'afflusso portale. Nel 75% dei pazienti che hanno mostrato un decorso clinico progressivo si è notata l'associazione della aree di aumentata vascolarizzazione arteriosa con la comparsa di nuove lesioni durante il follow-up ad un anno.

Pertanto, i fattori predittivi la comparsa di nuove lesioni, la maggior parte delle quali in aree periferiche ed iperarterializzate, sono stati valutati come aumento dell'apporto arterioso per aumento del calibro della arteria epatica misurata all'ilo e conseguente ipervascolarizzazione periferica.

CONCLUSIONI

In conclusione, la nostra esperienza dimostra come la RM, rispetto alla TC ed all'esame ecografico con color Doppler, possa essere considerata metodica sicura e altamente accurata per escludere il coinvolgimento epatico nei pazienti affetti da malattie vascolari del fegato in monitoraggio per lo studio di lesioni nodulari epatiche.

Secondo la nostra esperienza, il protocollo di screening dei pazienti potrebbe essere modificato al fine di evitare l'utilizzo di mdc iodato ed esami invasivi; nonostante il tempo d'esame significativamente maggiore, la RM con mezzo di contrasto consente una drastica riduzione dell'invasività biologica rispetto alla TC per l'assenza di radiazioni ionizzanti; inoltre l'elevato accordo tra osservatori dimostrato in letteratura assicura una diagnosi accurata indipendentemente dall'esperienza del radiologo con minore necessità di esami ripetuti responsabili di un incremento dei costi globali dello screening.

La modificazione della perfusione epatica in seguito agli eventi fisiopatologici legati ai disordini vascolari del fegato, con conseguente alterazione dei compartimenti vascolari per iperarterializzazione e deportalizzazione del parenchima epatico soprattutto nelle aree periferiche porta allo sviluppo di noduli epatici.

Le modificazioni morfologiche del parenchima epatico tendono a mimare la morfologia cirrotica del fegato.

Una diagnosi misconosciuta di questi noduli potrebbe determinare gravi errori nel management del paziente con importanti implicazioni cliniche circa il trattamento e la prognosi di tali pazienti.

È di estrema importanza differenziare le lesioni di focal nodular hyperplasia-like dalle altre lesioni maligne ipervascolari del fegato al fine di evitare una inutile resezione.

TABELLE

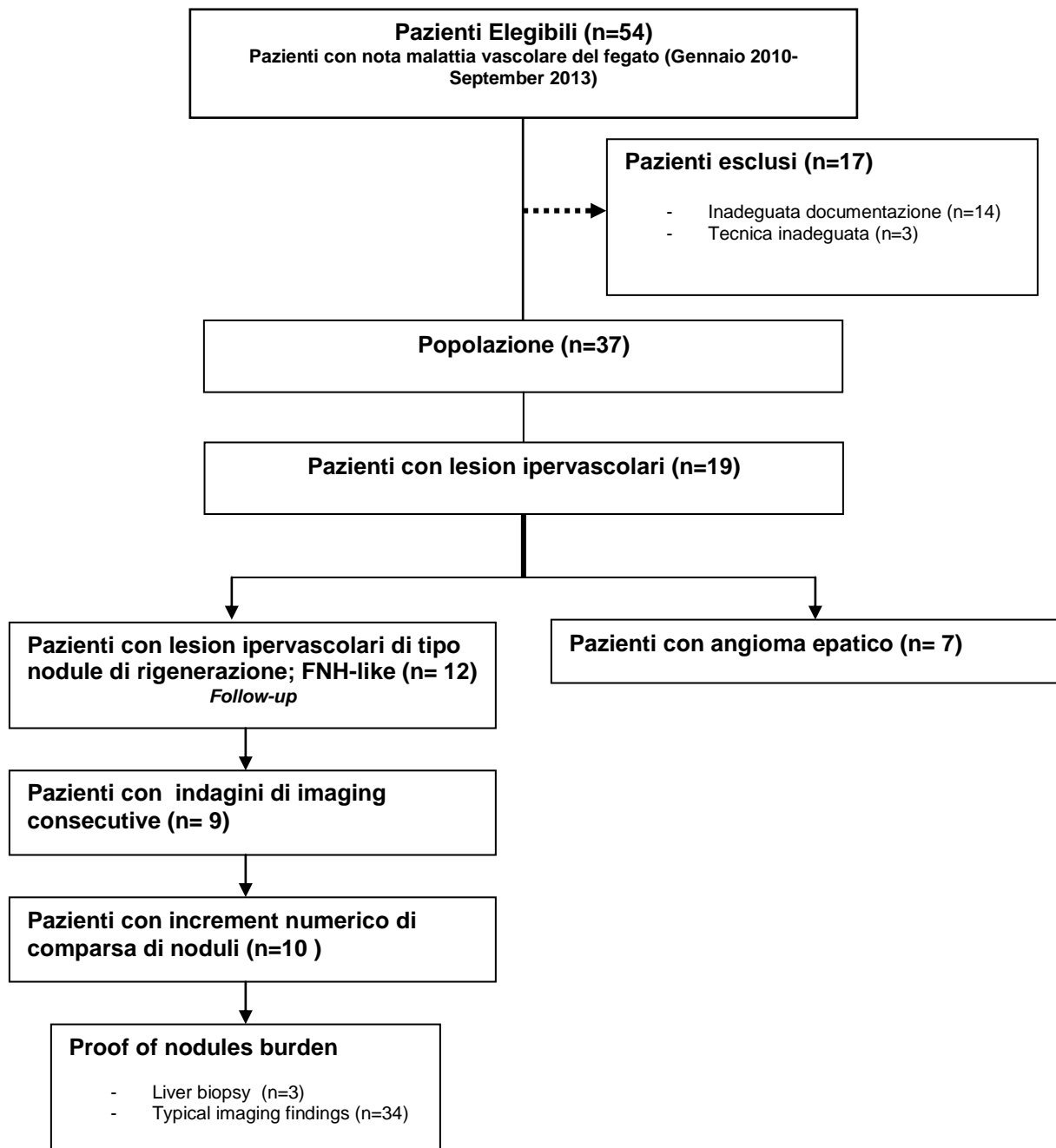


Fig 1. Flowchart che descrive le caratteristiche della nostra popolazione. Tutti i pazienti avevano avuto una diagnosi conosciuta di malattia vascolare del fegato. Indagini per lo studio del fegato e delle vie biliari sono state raccomandate per riportare l'associazione tra le alterazioni epatiche di natura vascolare, la detezione e la diagnosi delle lesioni benigne ipervascolari. Nei casi in cui la diagnosi di FNH-like non è stata provata mediante biopsia percutanea (n=3) le lesioni hanno mostrato un comportamento tipico all'imaging —definito come caratteristica intensità di segnale nelle sequenze T1- and T2-pesate e nelle sequenze T1-pesate 3D GRE dopo somministrazione di mezzo di contrasto che hanno dimostrato un intenso ed omogeneo enhancement in fase arteriosa e isointensità in fase portale e tardiva — l'imaging eseguito durante il follow-up ha confermato la natura benigna delle lesioni. In 9 pazienti il follow-up con RM è stato eseguito dopo un periodo minimo di 6 mesi.

Appendice A1. Criteri per la Diagnosi Differenziale per la Classificazione delle Lesioni Focali

Ipervascolari del Fegato

Liver Lesions	MR Imaging Findings							
	Shape / Surface	T2-w / T1-w Signal intensity	Arterial enhancement pattern	Wash-out sign §	Central Scar	Fat	Calcifications	Clinical Course
Biliary cyst or hamartoma	Spherical/ smooth	Hyperintense/ Hypointense	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent	Benign
Hepatic hemangioma	Spherical/ smooth	Hyperintense/ Hypointense	Nodular, peripheral	Absent	Rare (large lesions)	Absent	Rare (only larger lesions)	Benign
Focal nodular hyperplasia-like †	Spherical/ smooth, lobulated	Isointense/ isointense	Strong, homogeneous	Absent	Rare (large lesions)	Rare	Absent	Benign
Hepatocellular adenoma	Spherical/ smooth	Variable	Homogeneous (small lesions), heterogeneous (large lesions)	Rare	Absent	Absent	Absent	Benign
Small enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase (HAPE)	Wedge-shaped/ smooth	Isointense/ isointense	Homogeneous	Absent	Absent	Absent	Absent	Benign
Hepatocellular carcinoma	Spherical/ smooth	Hyperintense/ Hypointense	Homogeneous (small lesions), heterogeneous (large lesions)	Frequent	Absent	Rare	Absent	Malignant
Hepatic metastasis	Spherical/ smooth	Hyperintense/ Hypointense	Rare (peripheral)	Frequent	Absent	Absent	Absent	Malignant

§ The wash-out sign was deemed present if a lesion hyper- or isointense to the liver on the hepatic arterial dominant phase images appeared hypointense compared to the surrounding hepatic parenchyma during the hepatic venous and/or delayed phase images.

† The generic term of focal nodular hyperplasia-like was used to indicate both focal nodular hyperplasia and large (multiacinar) regenerative nodules. These two entities cannot be differentiated based on sole imaging findings. Percentages may not total 100 because of rounding.

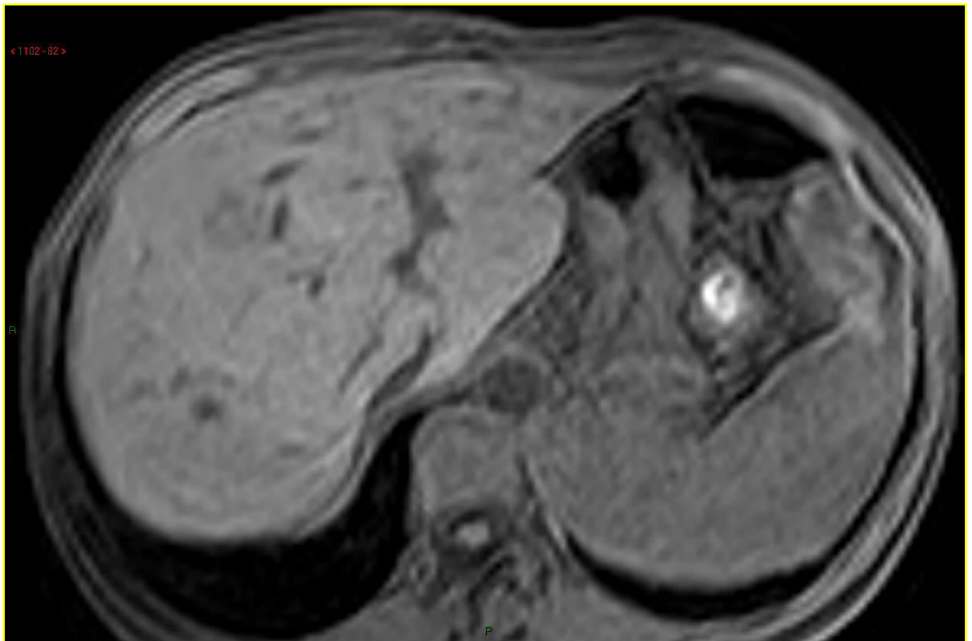
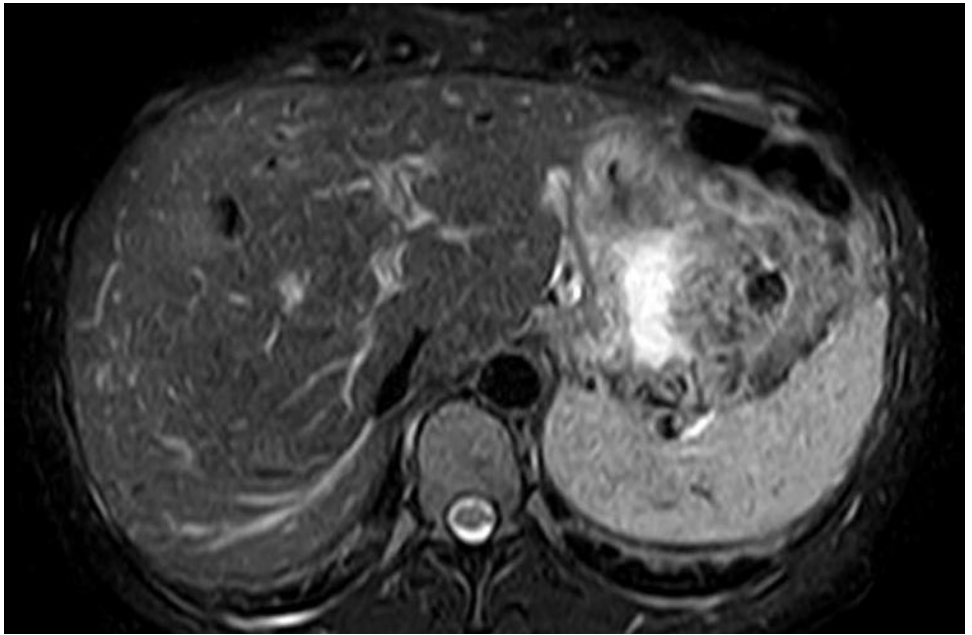
	Pazienti con lesioni epatiche N = 19	Pazienti senza lesioni epatiche N = 35	Totale N = 54	P value
Diametro lesioni (mm) – media (range)	12.87 (5-40)	-		NS
Distribuzione lesioni – no. (%)				NS
Periferica	24 (64.9%)	-		
Centrale	13 (35.1%)	-		
Lesioni in associazione– no. (%)	2 (16.6%)	6(13.3%)	8 (13.8%)	
Angioma	1 (8.3%)	6 (13%)	7 (12.1%)	
Adenoma	1 (8.3%)	0	1 (1.7%)	
Margini lesioni– no. (%)				NS
Circonscritti	18 (94.7%)	6 (13%)	18 (31%)	
mal definiti	1 (5.3%)	-		
Atrofia-ipertrofia del fegato – no. (%)	10 (83.3%)	30 (65.2%)	40 (68.9%)	
Aree di aumentata perfusione arteriosa – no. (%)				NS
Periferica	7(58.3%)	4 (8.7%)	12 (20.7%)	
Centrale	5(41.7%)	2 (4.3%)	7 (12.1%)	
Arteria epatica di calibro aumentato – no. (%)	9 (50%)	11 (23.9%)	18 (31%)	≤ 0.002
Dilatazione Vie Biliari – no. (%)	3 (27.2%)	22 (47.8%)	25 (43.1%)	≤ 0.311
Ipertensione portale – no. (%)	8 (66.6%)	18 (39.1%)	26 (44.8%)	≤ 0.116

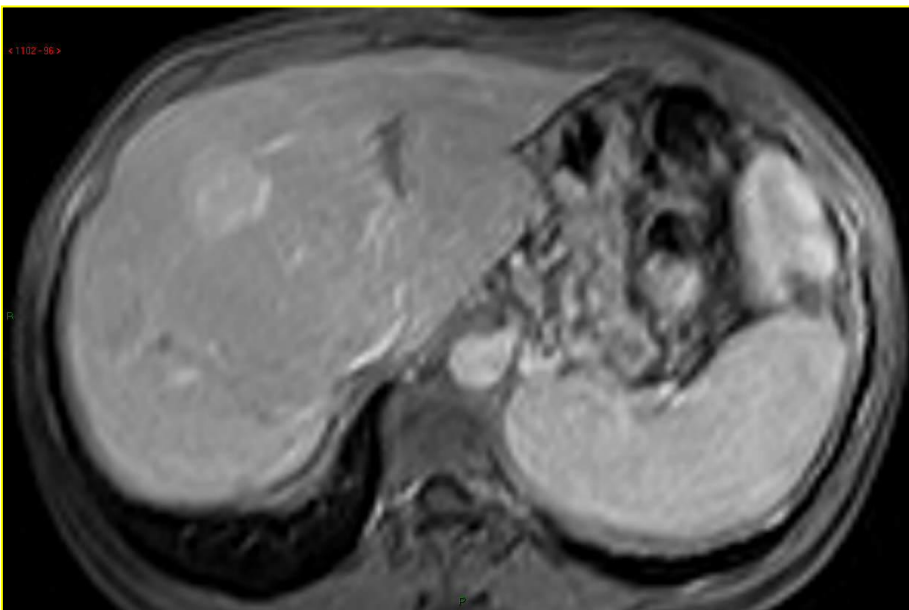
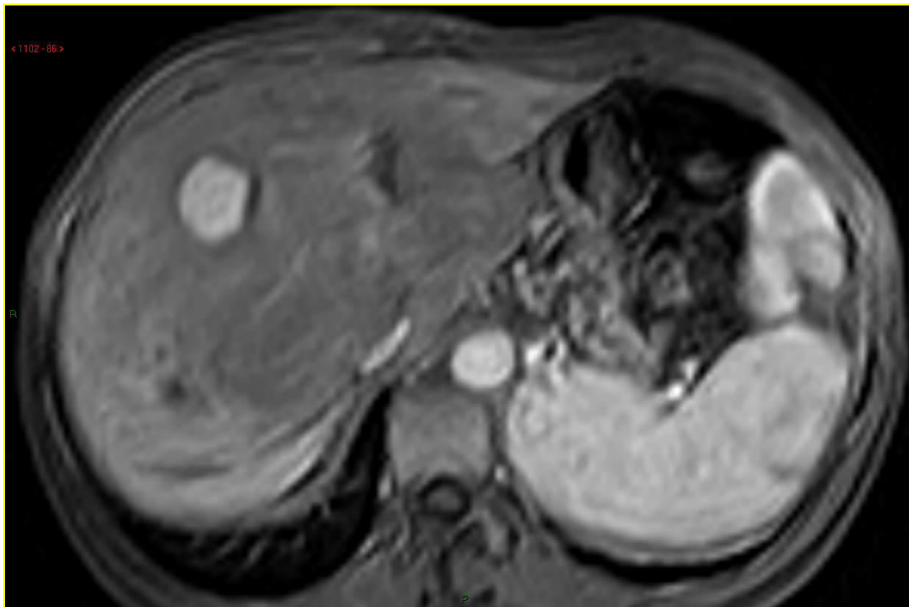
Tabella 1. Caratteristiche RM della popolazione in studio

N. di nuove lesioni FNH-like	0	9 (24,3%)	37
Dimensione delle lesioni (mm) – media (range)	13 (5-32)	12.5 (7-40)	12.8 (5 -40)
Distribuzione delle lesioni – n. (%)			
Periferica	16 (43.3%)	8 (21.6%)	24 (64.9%)
Centrale	5 (13.5%)	8 (21.6%)	13 (35.1%)
Aree di alterata perfusione arteriosa – n. (%)			
Periferica	4 (50%)	3 (75%)	7(58.3%)
Centrale	4 (50%)	1 (25%)	5(41.7%)

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e RM dei pazienti durante il Follow-up

ICONOGRAFIA





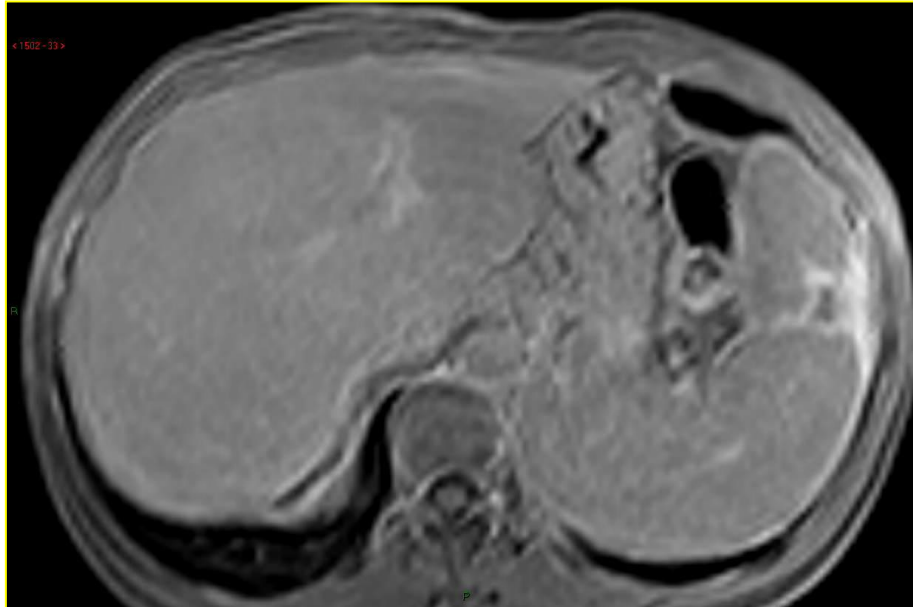
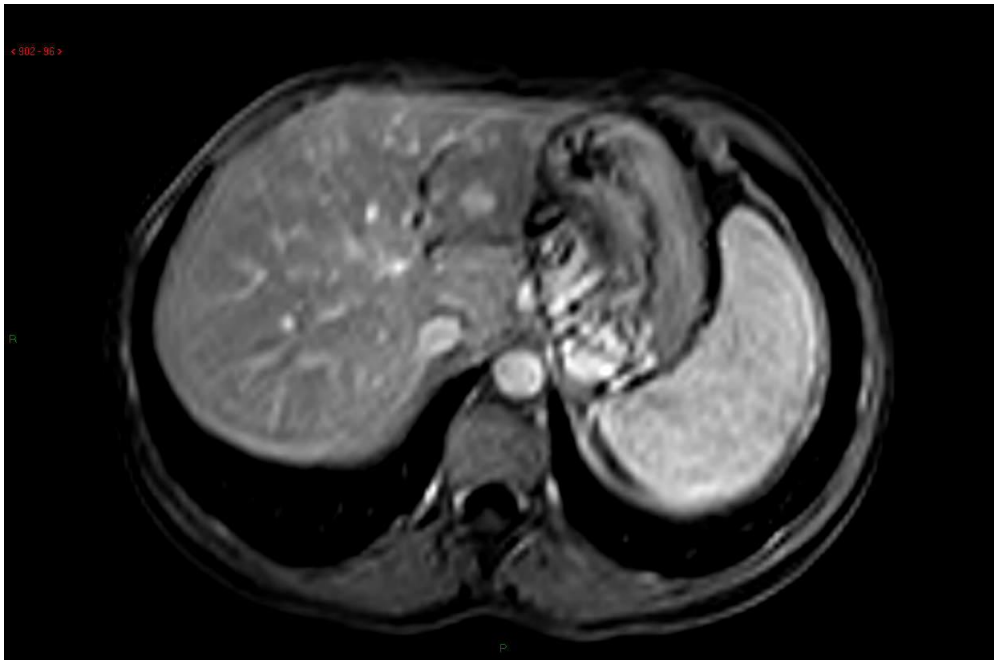
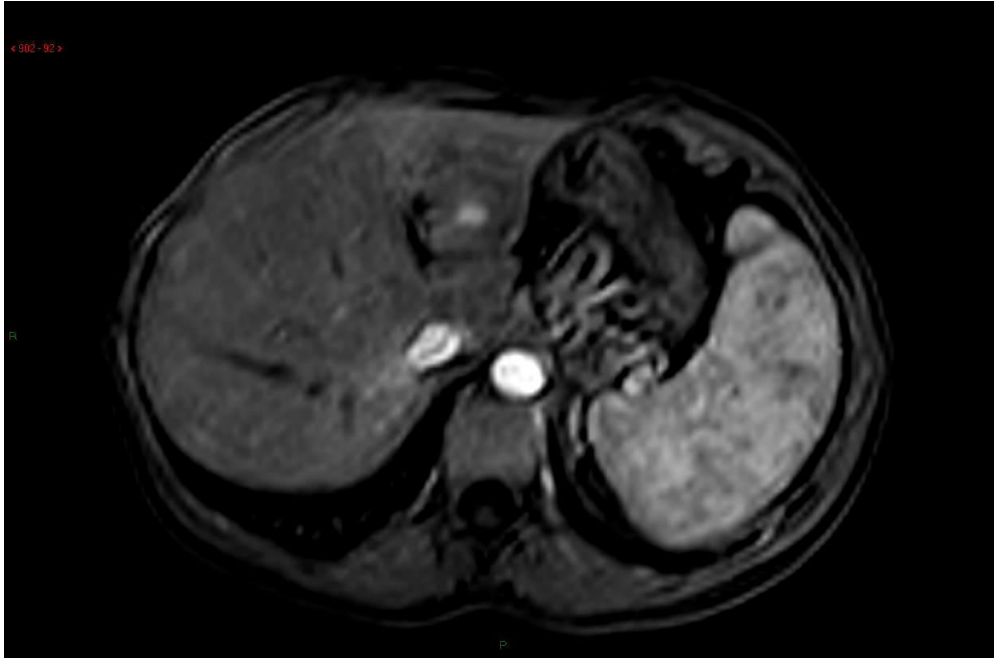


Fig 1. Donna di 49 anni affetta da disordini mieloproliferativi (MPDs) causa di una trombosi venosa epatica associate ad iperplasia nodular focale.(a) sequenza T2-pesata sul piano assiale, fat-sat mostra tenue iperintensità rispetto al parenchima epatico circostante. (b) imagine T1-pesata 3D GRE prima del mdc mostra tenue ipointensità; e (c, d, e) dopo somministrazione di mdc– lesion ipervascolare durante le fasi (c) arteriosa, (d) portale e (e) tardiva mostra una lesione di 2.8 cm circa con enhancement omogeneo tenuemente iperintensa e isointensa rispettivamente, se comparata con il parenchima circostante.



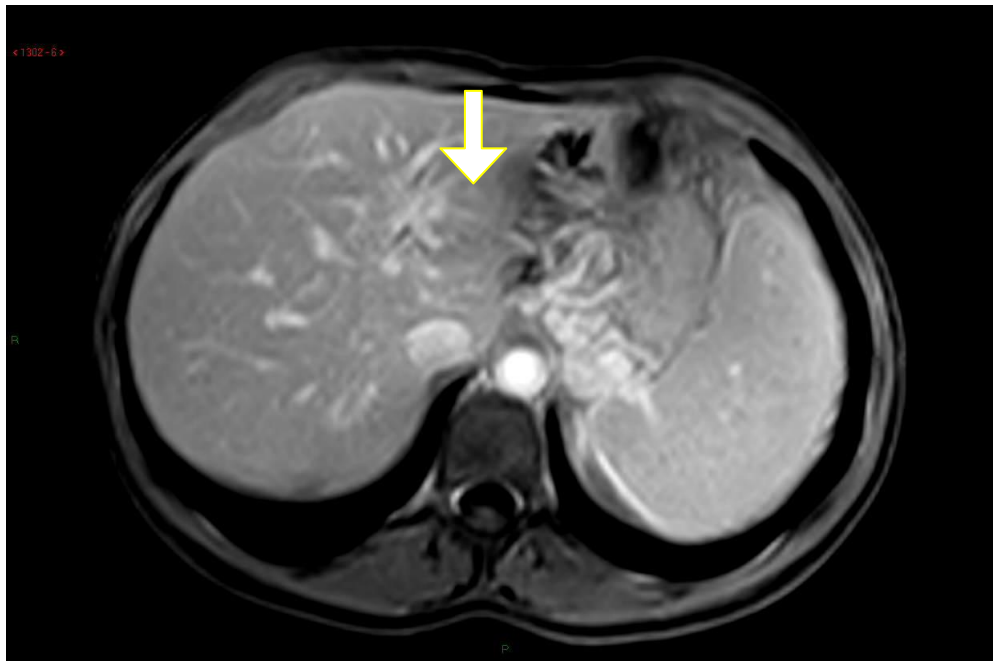


Fig 2. Immagini ottenute in un paziente di 41anni con deficit congenito di Proteina S. (a,b,c) DCE-MR sul piano assiale dopo somministrazione e.v. di chelati di gadolinio per lo studio del fegato, ha mostrato la presenza di lesione dotata (a) in fase arteriosa di enhancement omogeneo ed intenso; immagini corrispondenti ottenute (b) in fase portale mostra la lesione tenuemente iperintensa e (c) in fase tardiva, lesione iso-ipointensa. All'esame bioptico, la suddetta lesione è risultata essere un FNH-like.

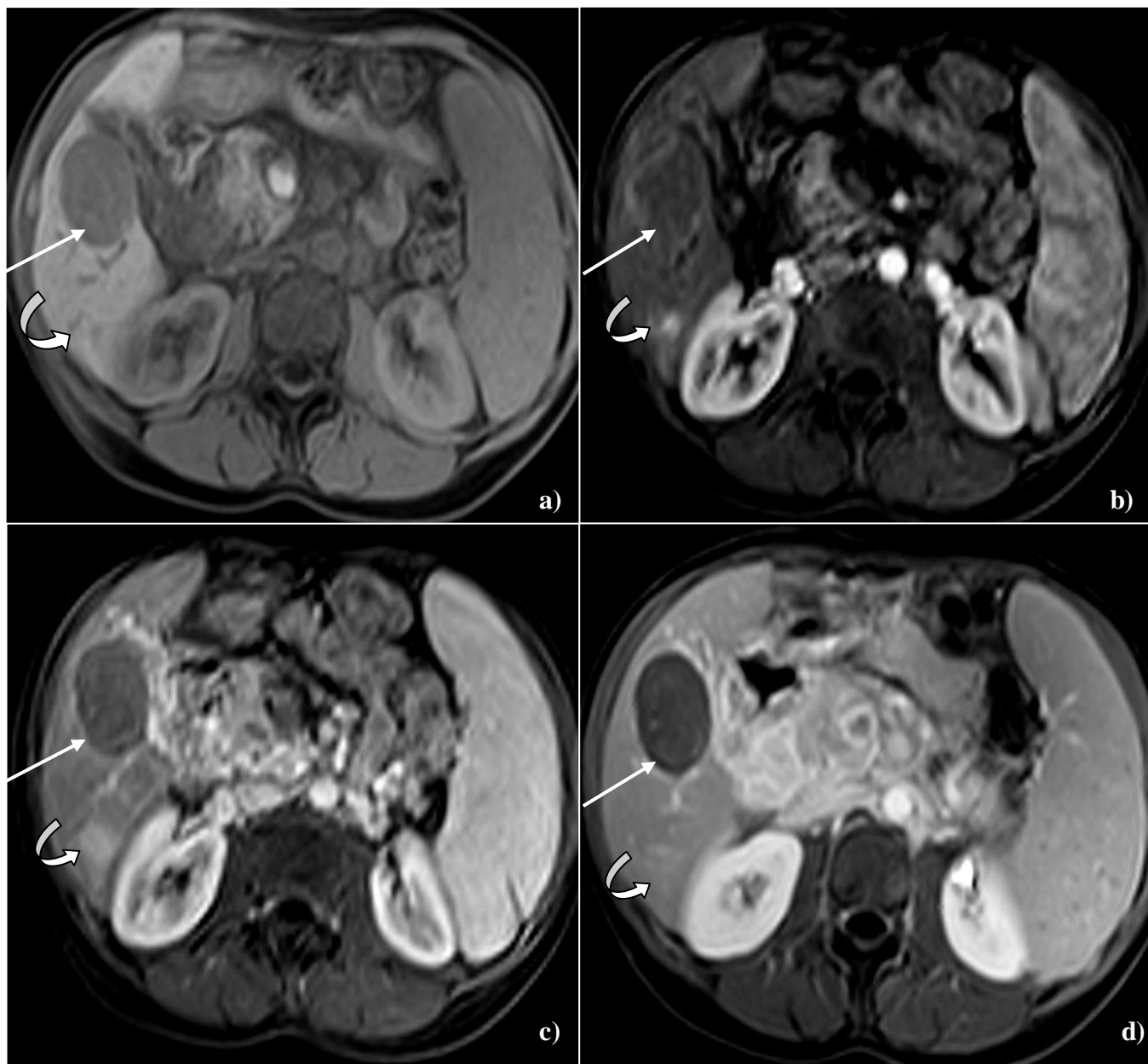


Fig 3. Immagini RM ottenute in una donna di 37 anni affetta da sindrome mieloproliferativa dopo trasformazione cavernomatosa della vena porta. (a, b) RM in acquisizione assiale in sequenze T1-pesate 3D GRE (a) prima e (b) dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostrano l'associazione tra una lesione che non assume il mezzo di contrasto, adenoma epatocellulare con degenerazione adiposa (freccia) e lesione nodulare che assume intensamente e omogeneamente il mezzo di contrasto (freccia curva). (c, d) l'assenza di wash out della lesione di 1.8 cm lesion in (c) fase portale e (d) tardiva all'indagine RM è indicativa di un piccolo FNH-like (freccia curva).

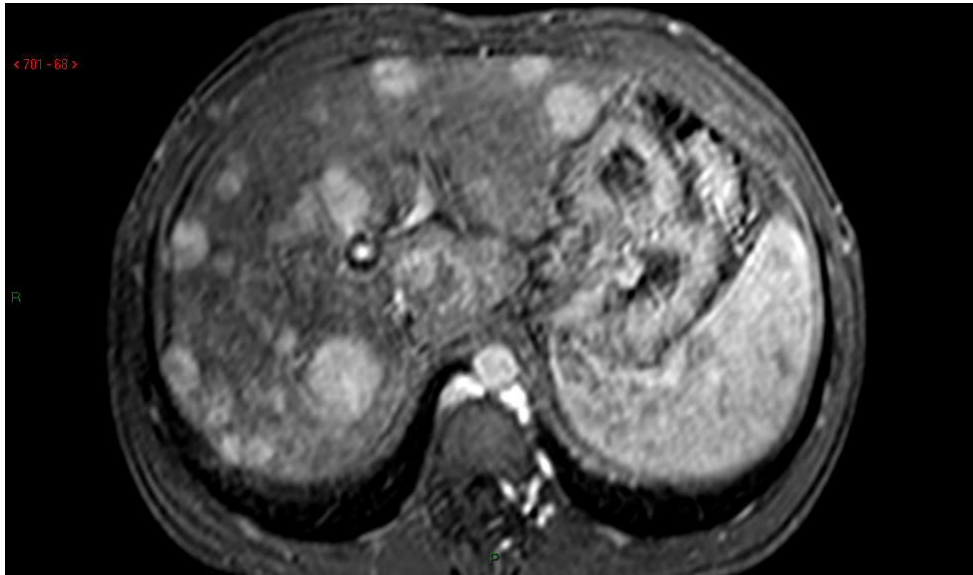
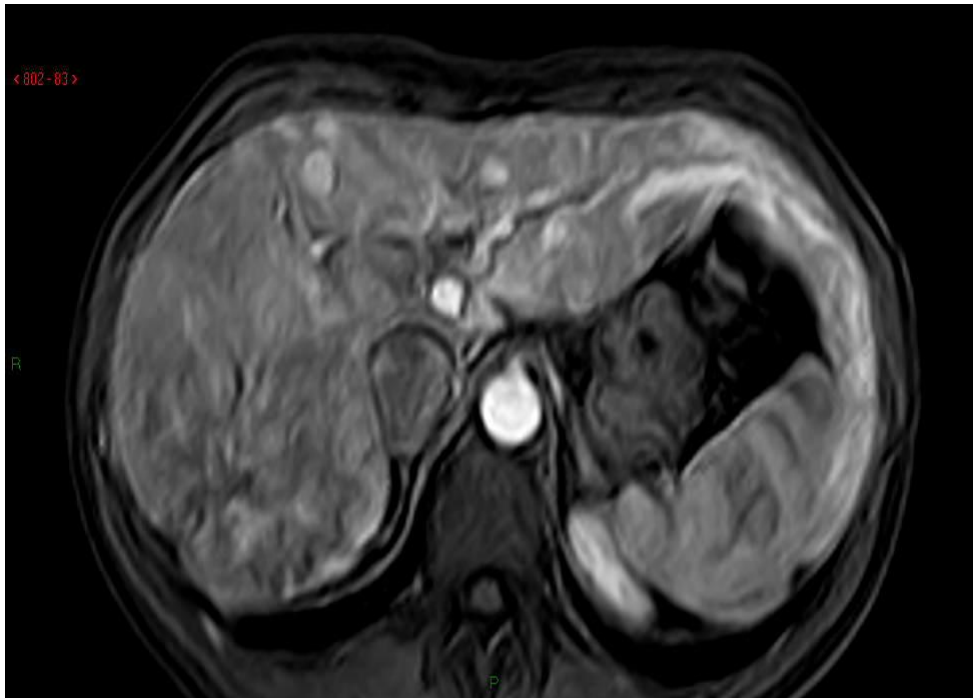


Fig 4. Immagini RM ottenute in una paziente di 52 anni con sindrome di Budd-Chiari (a) immagine T1-pesata GRE sul piano assiale dopo somministrazione e.v. di chelati di gadolinio per lo studio del fegato, ha mostrato la presenza di lesioni multiple dotate di enhancement omogeneo ed intenso; le corrispettive immagini ottenute in fase portale e tardiva hanno mostrato il mantenimento del contrasto in fase portale e l'isointensità in fase tardiva.



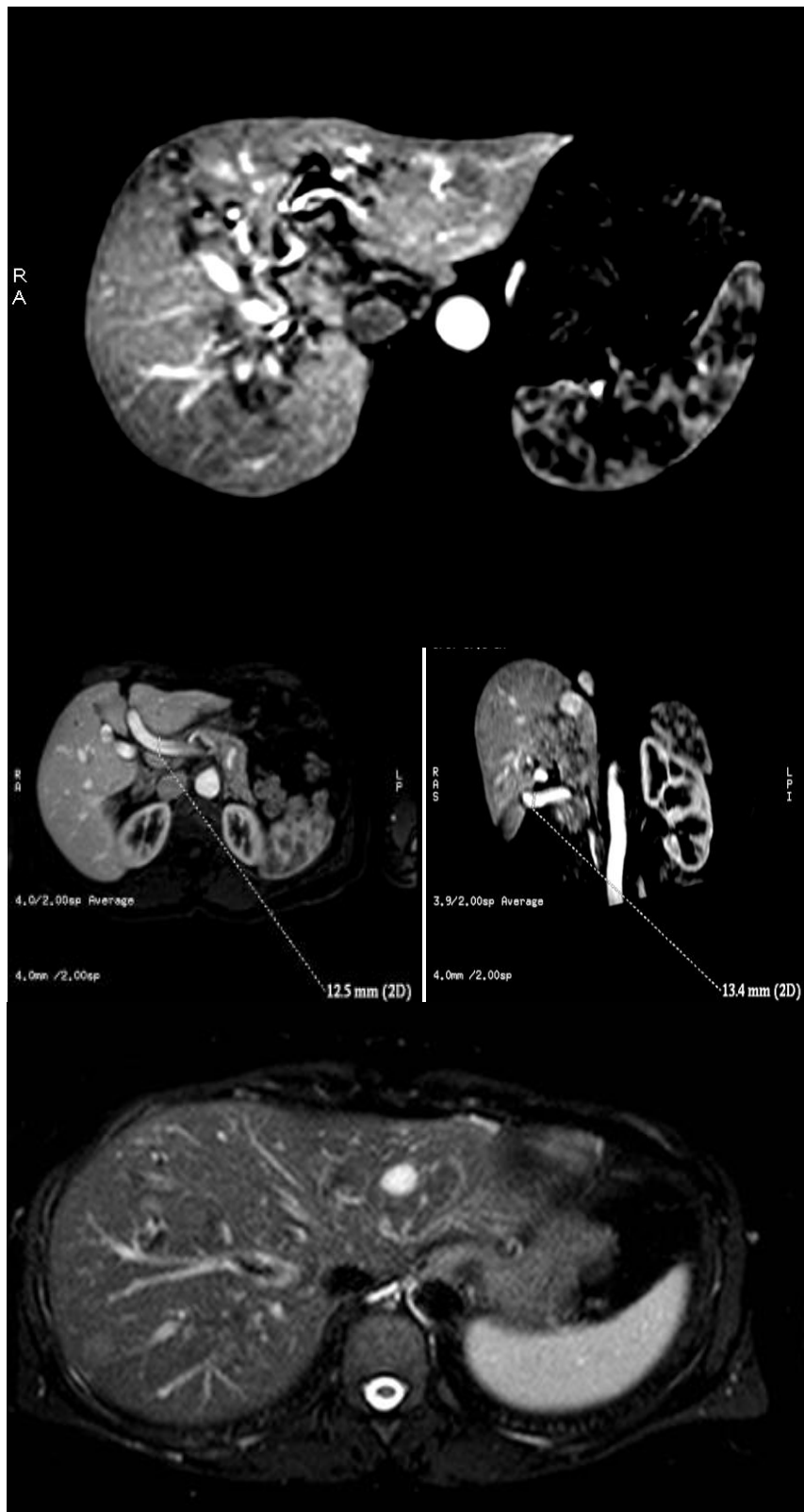


Fig 5. Immagini ottenute in una paziente di 52 anni con teleangiectasia emorragica ereditaria (a,b,c,d) sui piani assiale e coronale dopo somministrazione e.v. di chelati di gadolinio, ha mostrato la presenza di lesione fortemente iperintensa nelle sequenze T2-pesate e con enhancement glubulare centripeto durante le fasi dello studio. Da notare l'aumento di calibro della arteria epatica, misurata all'ilo 13,4 cm.

BIBLIOGRAFIA

1. *Altered liver morphology after portal vein thrombosis: not always cirrhosis.* **Tublin ME, Towbin AJ, Federle MP, Nalesnik MA.** Oct 2008, *Dig Dis Sci*, p. 53(10):2784-8.
2. *Congenital hepatic fibrosis: CT findings in 18 adults.* **Zeitoun D, Brancatelli G, Colombat M, Federle MP, Valla D, Wu T, Degott C, and Vilgrain V.** Apr 2004, *Radiology*, p. 231(1):109-16.
3. *Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders.* **Valla D, Casadevall N, Huisse M, Tulliez M, Grange JD, Muller O, Binda T, Varet B, Rueff B, Benhamou JP.** Apr 1988, p. 94(4):1063-9.
4. *High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia.* **Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Cappiello J, Zambelli A.** Sep 2004, p. 30(9):1089-97.
5. *Congenital absence of the portal vein associated with focal nodular hyperplasia in the liver in an adult woman: imaging and review of the literature.* **De Gaetano AM, Gui B, Macis G, Manfredi R, Di Stasi C.** Jul-Aug 2004, p. 29(4):455-9.
6. *Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history.* **Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V.** Oct 2011, *Eur Radiol*, p. 21(10):2074-2082.
7. *Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors.* **Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D.** Mar 2000, *Hepatology*, p. 31(3):587-91.
8. *The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction.* **Webb LJ, Sherlock S.** 1979, *Q J Med.*, p. 48(192):627-39.
9. *Primary extrahepatic portal vein obstruction in adults: A single center experience.* **Pooja Amarapurkar, Nirav Bhatt, Nikhil Patel, Deepak Amarapurkar.** Sep 2013, *Indian Journal of Gastroenterology*, p. 1.
10. *Nonmalignant portal vein thrombosis in adults.* **Condat, B e Valla, DC.** 2006, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, p. 3:505-515.

11. *Vascular disorder of the liver.* **Valla, Dc.** 2003, Acta Gastroenterol Belg, p. 66:294-297.
12. *Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation.* **Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakimé A, Plessier A, Cazals-Hatem D, Valla DC.** Oct 2006, Radiology, p. 241(1):149-55.
13. *Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction.* **Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK.** 2003, p. 23:434-439.
14. *Liver nodules resembling focal nodular hyperplasia after hepatic venous thrombosis.* **Schilling MK, Zimmermann A, Redaelli C, Seiler CA, Büchler MW.** Oct 2000, J Hepatol, p. 33(4):673-6.
15. *Portal cavernoma: dynamic CT features and transient differences in hepatic attenuation.* **Mathieu D, Vasile N, Dibie C, Grenier P.** Mar 1985, Radiology, p. 154(3):743-8.
16. *Portal biliopathy.* **Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK.** 2001, J Gastroenterol Hepatology, p. 16:1086-1092.
17. *Cholangiopathy in extrahepatic portal venous obstruction. Radiological appearance.* **Nagi B, Kochhar R, Bhasin D, Singh K.** 2000, Acta Radiol, p. 41:612-615.
18. *Vascular disorders of the liver: Recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee.* **Senzolo M, Riggio O, Primignani M.** 2011, Digestive and Liver Disease, p. 43:503-14.
19. *Treating Budd-Chiari syndrome.* **Olzinski AT, Sanyal AJ.** 2000, J Clin Gastroenterol, p. 30(2):155-61.
20. *The Budd-Chiari syndrome.* **Narayanan Menon KV, Shah V, Kamath PS.** 2004, N Eng J Med, p. 350:578-85.
21. *The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies.* **Valla, DC.** 2003, Hepatology, p. 38(4): 793-803.
22. *Hemodynamics of small hepatic focal nodular hyperplasia: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography.* **Miyayama S, Matsui O, Ueda K, Kifune K, Yamashiro M, Yamamoto T, Komatsu T and Kumano T.** Jun 2000, AJR, p. 174(6):1567-9.

23. *FNH-like nodules: Possible precursor lesions in patients with focal nodular hyperplasia (FNH)*. **Lepreux S, Laurent C, Balabaud C, Bioulac-Sage P**. Jun 2003, *Comp Hepatol*, p. 26;2(1):7.
24. *Nodular lesions associated with abnormal liver circulation*. **Kondo F, Koshima Y, Ebara M**. 2004, *Intervirology*, p. 47(3-5):277-87.
25. *Hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: imaging features*. **Vilgrain V, Lewin M, Vons C, Denys A, Valla D, Flejou JF, Belghiti J, and Menu Y**. Feb 1999, *Radiology*, p. 210(2):443-50.
26. *[Focal nodular hyperplasia involving portal cavernoma]*. **Ribera Cano A, Debette-Gratien M, Descottes B, Languetin J**. Nov 2007, *Arch Pediatr*, p. 14(11):1315-7.
27. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. **Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Man**. Nov 1999, *J Hepatol*, p. 31(5):929-38.
28. *Hepatic parenchymal hyperperfusion abnormalities detected with multisection dynamic MR imaging: appearance and interpretation*. **Ito K, Honjo K, Fujita T, Awaya H, Matsumoto T, Matsunaga N**. Nov-Dec 1996, *J Magn Reson Imaging*, p. 6(6):861-7.
29. **C, Couinaud**. *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris : Masson, 1957.
30. *Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*. **H, Bismuth**. Jan 1982, *World J Surg.*, p. 6(1):3-9.
31. *International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions*. **Wanless, IR**. Sep 1995, *Hepatology*, p. 22(3):983-93.
32. *Sonographic features of portal vein thrombosis*. **Van Gansbeke D, Avni EF, Delcour C, Engelholm L, Struyven J**. 1985, *AJR*, p. 144:749-752.
33. *Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography*. **Bach AM, Hann LE, Brown KT, Getrajdman GI, Herman SK, Fong Y.** 1996, *Radiology*, p. 201:149-154.