

Узловая регенеративная гиперплазия: развивающиеся концепции недиагностированной причины портальной гипертензии

2011г.

Марек Хартлеб, Кшиштоф Гутковский, Петр Милькевич

Ключевые слова: Узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия, коморбидность

АННОТАЦИЯ

Узловая регенеративная гиперплазия (НРГ/NRH) - редкое состояние печени, характеризующееся распространенной доброкачественной трансформацией паренхимы печени в мелкие регенеративные узелки. NRH может привести к развитию нецирротической портальной гипертензии. Нет опубликованных систематических популяционных исследований NRH и наши текущие знания ограничены описаниями случаев и сериями случаев. NRH может развиваться из-за аутоиммунных, гемато-логических, инфекционных, неопластических или лекарственно-индуцированных причин. Заболевание обычно бессимптомно, медленно или непрогрессирующее, кроме осложнений связанных с развитием портальной гипертензии. Точный диагноз ставится на основании гистопатологии, которая демонстрирует диффузную микронодулярную трансформацию без фиброзных септ. Недостаток коллагена отличает NRH от типичных регенеративных узлов в цирротической печени. В то время как начальная терапия заключается в лечении основного заболевания, в конечном итоге - терапия направлена на управление портальной гипертензией. Прогноз NRH зависит как от тяжести основного заболевания так и профилактики вторичных осложнений портальной гипертензии. В этом обзоре мы подробно рассказываем об эпидемиологии, патогенезе, диагностике, управлении и прогнозе NRH.

ВСТУПЛЕНИЕ

Узловая регенеративная гиперплазия (НРГ) относится к категории заболеваний печени, ответственных за нецирротическую внутрипеченочную портальную гипертензию (NCIPH) [1], которая включает *синдром синусоидальной обструкции, перисинусоидальный фиброз, гепатопортальный склероз и неполный септальный цирроз* (Рисунок 1). В этих состояниях этиологическая роль придается состоянию внутрипеченочной гиперкоагуляции, возможно вторичному по отношению к синусоидальному эндотелиальному повреждению. Во многих странах Азии наиболее частой причиной NCIPH является шистосомоз. NRH был впервые описан Штайнером [2] в 1959 г. как состояние характеризующееся диффузной доброкачественной трансформацией паренхимы печени в небольшие регенеративные узелки равномерно распределяющиеся по печени с минимальным фиброзом или отсутствием фиброза в перисинусоидальной или перипортальной областях. Эта особенность отличает NRH от других причин NCIPH [1]. *Наличие фиброзных перегородок между узелками окончательно исключает NRH.* Однако в редких случаях у одного пациента могут одновременно быть гистопатологические особенности NRH и другие расстройства характерные для NCIPH. Эти наблюдения предполагают, что сходные этиологические факторы могут вызывать различные адаптивные реакции печени.

За последние два десятилетия несколько наименований применялись для описания того, что мы теперь определяем как NRH. Такие термины как «милиарный гепатоцеллюлярный аденоматоз», «нецирротическая нодуляция», «гепатоцеллюлярный аденоматоз» или «аденоматозная гиперплазия» использовались ранее. Хотя наши текущие знания ограничены отчетами о единичных случаях отчеты и сериями случаев, количество пациентов с установленным диагнозом NRH резко увеличилось в последние годы. До 2000 года было зарегистрировано примерно 200 пациентов, в то время как за последнее десятилетие было сообщено о более 260 новых случаев НРГ по всему миру.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Как указывалось ранее, наше понимание эпидемиологии NRH основано на отчетах об отдельных случаях, а не на систематических исследованиях населения. В США Национальная медицинская библиотека / Национальная медицинская библиотека (PubMed)

база данных (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 375 отчетов о случаях болезни опубликовано с 1975 г., однако не все случаи соответствуют строгим гистопатологическим критериям NRH. Например, в более ранних публикациях использовался термин «Узловая регенеративная гиперплазия» как неправильное название больших регенеративных узлов (LRN), связанных с постсинусоидальными обструктивными состояниями, такими как застойная кардиомиопатия или синдром Бадда-Киари. NRH составляет 27% всех случаев нецирротической портальной гипертензии в Европе и около 14% в Японии [3-5]. Данные аутопсий указывают на общую заболеваемость, которая колеблется от 0,72% до 2,6% [6-8]. Своевременная клиническая диагностика NRH является сложной задачей, потому что большинство пациентов не показывают симптомов портальной гипертензии. В случаях, когда этиология портальной гипертензии неясна, гистология выявила NRH менее чем в 1% [9,10]. Хотя НРГ встречается редко по сравнению с другими причинами портальной гипертензии, ее наличие все чаще признается. В отчетах о случаях, которые мы рассмотрели, большинство пациентов были в возрасте от 25 до 60 лет на момент постановки диагноза, с редкими случаями у детей и даже у плода [1]. В соответствии с данными исследований аутопсий, риск развития NRH и его возможных осложнений увеличиваются с возрастом. В 2500 аутопсий частота НРГ после 80 лет составляла 6%, в семь раз больше, чем у людей до 60 лет [6]. В одной серии случаев сообщалось о распространенности НРГ в шести случаях сиблингов, распределенных в трех неродственных семьях, что указывает на возможность семейного распространения этого заболевания [11]. Пол и этническая принадлежность, похоже, не играют никакой роли в развитии NRH.

ЭТИОЛОГИЯ

Портальная васкулопатия

NRH, по-видимому, является результатом адаптивной гиперпластической реакции гепатоцитов. В норме митотическая активность гепатоцитов очень низкая; гиперплазия считается физиологическим ответом на повреждение. Повышенная потребность в кислороде и питательных веществах, хроническое воспаление, установленная гормональная дисфункция или компенсация повреждения или болезнь в другом месте играют важную роль в этом процессе.

Патогенез NRH, по-видимому, связан с аномалией портального печеночного кровотока, сходным с «комплекс атрофии-гипертрофии». Нарушения гемодинамики на уровне печеночной микроциркуляции возникают вторично как результат механической обструкции или функционального изменения кровотока. Одна из гипотез заключается в том, что локальная портальная гипоперфузия приводит к апоптозу и атрофии гепатоцитов, сосуществующей с сохраняющимся или увеличенным кровоснабжением соседних ацинусов. Местная гиперперфузия приводит, в свою очередь, к повышенному уровню активаторов клеточного роста, которые действуют как аутокринные или паракринные пептиды. Эта гипотеза была подтверждена как гистопатологическими исследованиями биопсий печени, так и экспериментами на животных, которые показали микрососудистые изменения с вовлечением либо корешков воротной вены, либо, реже, артериальных или ветвей печеночной вены.

Wanless описал «облитерирующую портальную венопатию» феномен рецидивирующей эмболизации портальных венул агрегатами тромбоцитов или тромбами возникающими в портальной венозной системе или в селезенке. Последующее сосудистое воспаление и фиброз приводит к снижению проходимости просвета ветвей воротной вены и уменьшению местного кровоснабжения печени, подтвержденному на 64 аутопсиях [6]. Наканума и др. [5] также представили доказательства облитерированных портальных венул в 107 биоптатах печени пациентов с NRH. Есть несколько сообщений о случаях НРГ без васкулопатии [12], например при диффузной карциноидной опухоли, при которой мультифокальная ишемия печени возникает из-за функциональной, а не органической причины [13].

NRH обычно обнаруживается у пациентов с синдромом Абернети - состоянии, которое включает редкую аномалию: врожденное отсутствие воротной вены. Вены от кишечника и селезеночные вены впадают непосредственно в нижнюю полую вену в обход печени. Это экстремальная модель сосудистой патологии, при которой вся печень зависит от высокого давления артериальной перфузии. Сообщалось также о редких случаях НРГ у пациентов с тромбозом ствола воротной вены [14,15].

Иммуносупрессанты и химиотерапевтические препараты

Иммуносупрессивные препараты могут индуцировать NRH посредством повреждения эндотелиальных клеток мелких печеночных вен. Есть несколько отчетов о развитии NRH в

ответ на длительное лечение тиопуринами, в том числе азатиоприном (AZA), 6-меркаптопурином и 6-тиогуанином (6-ТГ). NRH был обнаружен в единственном случае среди 30 пациентов, лечившихся тиопуринами от болезни Крона. Аккумуляция токсичных метаболитов может быть фактором, поскольку NRH чаще обнаруживался у пациентов после трансплантации с нарушением метаболизма AZA из-за тиопуринмутации метилтрансферазы [16]. В другом исследовании NRH был обнаружен при биопсии печени у трех пациентов, получавших AZA при воспалительном заболевании кишечника более 1 года, у которых был повышенный уровень ферментов печени [17]. Gane и др. [18] продемонстрировали гистологический регресс NRH с нормализацией ферментов печени у четырех пациентов после отмены AZA, который применялся в среднем 64 мес. Хотя этиологию этого еще предстоит выяснить, было установлено, что 6-ТГ, используемый для лечения AZA-резистентных форм воспалительного заболевания кишечника, может иметь более высокий потенциал индукции NRH, чем другие тиопурины [19].

Другие авторы сообщили о NRH в 8% случаев инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), принимающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) [20]. Диданозин, препарат ВААРТ, ответственный за повреждение печени и легочную гипертензию, по-видимому, индуцирует NRH [21].

Анализ 334 биопсий печени пациентов с метастатическим колоректальным раком продемонстрировал, что сосудистая патология (по сравнению со стеатогепатитом, ассоциированным с химиотерапией) является преобладающей гистопатологической находкой повреждения печени, вызванного химиотерапией [22]. В некоторых отчетах сообщается о развитии НРГ у пациентов с десциминацией рака после применения цитостатических препаратов. Старые отчеты связывают NRH с применением бусульфана, тиогуанина или циклофосфамида, а в более поздних сообщениях с терапией оксалиплатином. Среди 274 пациентов, получавших оксалиплатин, синдром синусоидальной обструкции и NRH были обнаружены при гистопатологическом исследовании у 54% и 24,5% пациентов соответственно. Пелиоз и перисинусоидальный или перивенулярный фиброз были другими связанными с васкулопатией заболеваниями печени [23]. Всего около 70 случаев оксалиплатин-связанных NRH были описаны в литературе (Таблица 1).

Патогенез заболевания

NRH может развиваться в результате основного заболевания: аутоиммунного, воспалительного, неопластического или идиопатического происхождения (таблица 1) [143]. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом и множеством других аутоиммунных заболеваний (включая саркоидоз или другие гранулематозные заболевания печени) [90], реакция антител к эндотелиоцитам мелких печеночных сосудов в сочетании с местной гиперкоагуляцией [144] может предрасполагать к НРГ. Циол и др. [145] обнаружили интрасинусоидальный инфильтрат, состоящий из цитотоксических CD8 + Т-лимфоцитов у 32% из 44 пациентов с NRH. Эти Т-клетки были расположены рядом с пластинами атрофических клеток печени и располагались рядом с эндотелиальными клетками, проявляющими признаки апоптоза. Более того, у пациентов с СКВ антикардиолипидные антитела могут быть причиной портальной васкулопатии, приводящей к NRH [78,79,86], хотя это не универсальная находка при СКВ [68].

NRH также был связан с гематологическими нарушениями, особенно миелопролиферативными заболеваниями и врожденными тромбофилиями, при которых состояние гиперкоагуляции может вызвать прогрессирующий тромбоз селезенки и воротной вены и последующую портальную гипертензию [2].

Диагноз

Следует подозревать диагноз НРГ у всех пациентов с клиническими симптомами портальной гипертензии (спленомегалия, вариксы пищевода, асцит), но с нормальными трансаминазами и отсутствием проявлений цирроза печени (гинекомастия, ладонная эритема, паутинные невусы). Может быть незначительное повышение ферментов печени, обычно щелочной фосфатазы у 11-25% пациентов [4,127,146]. Предполагается, что NRH осложняется клинически явной портальной гипертензией в не менее 50% случаев с увеличением печеночного венозного градиента давления, подтверждающее синусоидальную обструкцию [147,148]. Тщательное наблюдение за пациентами с предрасполагающими состояниями важно для ранней диагностики, особенно в ситуациях, когда может играть роль токсичность лекарств. У пациентов находящихся на терапии AZA при аутоиммунном гепатите, возникновение спленомегалии должно предупредить врача о развитии портальной гипертензии, вторичной по отношению к NRH.

Во всех случаях NСIРН необходимо сначала исключить более частые причины (вирусы, алкоголь, метаболические и аутоиммунные нарушения), а затем провести оценку возможного воздействия (парацетамол, витамин А, сульфат меди, винилхлорид, соли мышьяка). Портальный и печеночный венозный тромбоз может быть исключен на рентгенограмме.

Визуализация

Методы визуализации имеют низкую чувствительность и специфичность для NRH. Диффузно неоднородная паренхима печени может быть единственной аномалией изображения. На УЗИ регенеративные узелки обычно не видны из-за небольшого размера или изоэхогенности. Наличие хорошо очерченных гипоехогенных или изоэхогенных крошечных очагов с сонолюмисцентным ободком неотличимо от метастазов [149]. Гипер-эхогенные узелки были зарегистрированы в очень редких случаях NRH [150]. На компьютерной томографии (КТ) регенеративные узелки остаются изоденсивными или гиподенсивными в артериальной и портальной фазах, что отличает NRH от фокальной узловой гиперплазии и аденомы [3]. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике NRH все еще остается спорным, хотя из-за присущей МРТ склонности к разрешению деталей мягких тканей она может быть лучше КТ в визуализации регенеративных узелков. Поражения NRH выглядят гиперинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и изо- или гипointенсивными на T2-взвешенных изображениях [67,151], с чувствительностью и специфичностью 70% -80% при использовании гадолиниевого контраста [152]; другие отчеты нашли более неутешительные результаты [153].

Гистопатология

В целом, NRH представляет собой диффузную мелкую узловатость печени с узелками диаметром 1-3 мм. Узловатая поверхность печени может напоминать микронодулярный цирроз [77, 144]. Редко узелки крупнее [7,144] и могут сливаться. в большую опухоль [154,155]. Узлы NRH выглядят бледнее, чем окружающая нормальная печеночная ткань. Может присутствовать легкая гепатомегалия.

Диагноз NRH подтверждается гистопатологией демонстрирующей регенеративные узелки без расширения портальных венул и отсутствием или минимальной степенью портального фиброза при окрашивании ретикулином. Гепатоциты обычно показывают перистую дегенерацию цитоплазмы отражающую нарушения производства или транспорта желчи. Две морфологически разные популяции гепатоцитов сосуществуют в узелках: гипертрофированные гепатоциты расположены в центре и окружены атрофическими гепатоцитами по периферии. Гипертрофические клетки могут сжимать конечную часть печеночных венул, которые часто кажутся сморщенными и могут не обнаруживаться. Неоднородность можно объяснить неравномерностью перфузии. Иногда определяются расширенные синусоиды и тромбированные ветви воротной вены. [24,156,157].

Если отбирается образец доминирующего крупного регенеративного узелка могут определяться аденомоподобные характеристики с отдельной атипией цитоплазмы и/или ядер. Таким образом, выборка одного узелка может привести к неправильному диагнозу и становится необходимым множественный отбор образцов печени. Диспластические большие гепатоциты наблюдались в 42% образцов NRH без высокой степени дисплазии [9]. NRH также следует отличать от LRN возникающей в печени при нарушении оттока по печеночным венам (например, синдром Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь или застойный перикардит), но с хорошо развитой компенсаторной артериализацией и сохранностью венозных коллатералей печени.

Следует иметь в виду, что *в небольших биоптатах гистологические признаки NRH могут отсутствовать или быть неполными* [158]. Диагноз может быть поставлен после тщательного обследования опытным гепатопатологом с высоким уровнем индекса подозрительности. В обоснованных случаях должна быть проведена лапароскопия с открытой клиновидной биопсией. Могут иметь место *синдромы перекрытия, включающие как NRH, так и портальный или периферальный фиброз из-за вирусной инфекции гепатита С, алкогольной или неалкогольной болезни печени* и в таких случаях диагноз NRH может быть легко преувеличен. [24,77,156]. Панели фиброскана или фибротеста могут исключить цирроз печени, но имеют ограниченное клиническое значение [153].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение NRH направлено на устранение установленного причинного фактора. Сопутствующие заболевания следует лечить соответствующим образом уделяя внимание минимизации

токсичности лекарств. При тромбофилиях обычно показано длительное лечение антикоагулянтами. Было обнаружено, что антикоагулянтная терапия эффективна на ранних стадиях НРГ, индуцированной ВААРТ, у ВИЧ-инфицированных пациентов. [57].

У пациентов с НРГ основное лечение направлено в первую очередь на профилактику и лечение осложнений, связанных с портальной гипертензией, т.е. кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, как основной причиной смертности. Лечение портальной гипертензии является стандартным: диета с низким содержанием натрия, диуретики и эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода. Спленэктомия не показана. Портосистемный хирургический шунт или трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт может дать значительный терапевтический эффект, особенно в случае тяжелого рецидивирующего кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [56]. Трансплантация печени требуется редко и показана для пациентов с печеночной недостаточностью [159–162].

ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ И ПРОГНОЗ

Как правило, прогноз NRH лучше, чем у хронических заболеваний печени и связан с осложнениями портальной гипертензии и тяжести связанного с ней заболевания, если оно присутствует. В большинстве случаев болезнь протекает медленно прогрессируя, хотя рост узелков может ускоряться по неизвестным причинам [163]. Долгосрочный прогноз неопределенный и учитывает степень базового миелопролиферативного, тромбофильного или аутоиммунного процесса. В нескольких отчетах демонстрируется одновременное наличие NRH и гепатоцеллюлярной карциномы без сопутствующего цирроза, хотя возможность развития неопластического процесса окончательно еще не доказана [163–167].

ВЫВОДЫ

NRH является редким состоянием заболеваний печени. Наше понимание эпидемиологии NRH основано на отчетах о случаях, а не по систематическим популяционным исследованиям. Своевременная диагностика затруднительна, потому что у большинства пациентов нет явных признаков портальной гипертензии. Патогенез NRH не установлен, но адаптивная гиперпластическая реакция гепатоцитов, по-видимому, связана с аномалиями венозного печеночного кровотока. Иммуносупрессивные препараты могут индуцировать NRH, повреждая эндотелиоциты мелких печеночных вен. NRH может также развиваться в результате лежащих в основе аутоиммунных, воспалительных, неопластических или идиопатических состояний. Знания о онкогенезе при NRH практически отсутствуют по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой, аденомой и даже цирротической регенерацией. Генетические исследования указывают на то, что RASSF1A ген, действующий в проапоптотическом пути, усиленно метилируется в гепатоцеллюлярных гиперпластических гепатоцитах [168]. Более того, у нулевых по керамидсинтазе 2 мышей, которые не могут синтезировать очень длинную ацильную цепь керамидов, определялся обширный гепатоцеллюлярный анизоцитоз с широко распространенным образованием регенеративных узелков состоящих из гиперпластических гепатоцитов [169]. Это открытие подчеркивает роль активности керамидсинтазы 2 и изменения печеночного профиля сфинголипидов для печеночного пролиферативного гомеостаза. Распространенные причины внепеченочной и внутрипеченочной портальной гипертензии должны быть исключены перед постановкой диагноза НРГ. Визуализация может быть полезна во время начального клинического обследования с биопсией печени как золотым стандартом для диагностики. Точный диагноз можно поставить только при гистопатологическом исследовании, которое показывает диффузную микронодулярную трансформацию без фиброзных перегородок. Управление направлено в первую очередь на профилактику и лечение осложнений связанных с портальной гипертензией. Результат и прогноз связаны с тяжестью как осложнений портальной гипертензии, так и лежащего в основе сопутствующего заболевания. Дальнейшие исследования могут быть полезны для выяснения молекулярного механизма васкулопатии, которая, по видимому, играет центральную роль в универсальной адаптивной гиперпластической реакции при NRH.