

ד"ר תמר שלו

מכון גסטרואנטרולוגי

ביה"ח וולפסון

אפריל 2010

הצגת מקרה

- בת 58, נשואה +3, ילידת הארץ ממוצא תימני
- ברקע: מחלה ע"ש RENDU-OSLER –WEBER עם טלאנגיאקטזיות תת עוריות ואירועים חוזרים של אפיסטקסיס.
- התקבלה למחלקה פנימית עקב חום גבוה וכאב גב שמאלי עליון קורן לבית החזה.

הצגת מקרה - המשך

- במצב כללי טוב, טכיפניאה קלה - 18 נשימות לדקה, ריווי חמצן 96% באוויר חדר, ל"ד 100/50, דופק 100.
- טלאנגיאקטזיות תת עוריות על פני בית החזה .
- ריאות: ירידה בכניסת אוויר לבסיס הריאה השמאלית .
- בטן: רכה, לא רגישה, כבד בגודל תקין. טחול נמוש בקצהו. ללא עדות למיימת.
- צילום חזה: הצללה באונה שמאלית תחתונה עם תפליט פלוירלי קטן.

בדיקות מעבדה

- WBC-7.000 PMN-87%
- HB- 10.2 MCV-66
- PLT-117.000
- INR-1.13
- Iron-22
- Ferritin-12
- CRP-12.7
- Urea-50
- Cr-0.8
- Electrolytes-N
- Protein-5.4 Albumin-3.0
- Bilirubin Total-1.0
- ALP-103
- ALT-20
- AST-30

הצגת מקרה - המשך

- בעקבות האבחנה של דלקת ריאות הוחל בטיפול אנטיביוטי עם שיפור קליני משמעותי.
- במהלך אשפוז הופיע כאב עז בבטן עליונה בעטיו נזקקה לטיפול באופיאטים.
- בבדיקה גופנית: רגישות ברום הבטן ללא סימני גירוי צפקי עם רושם להופעת מיימת חדשה.

מעבדה

- HB- 10.2 → 7.8
- Bilirubin total-1.0 → 2.3
- Bilirubin direct-1.4
- ALP-102 → 403
- GGT-650
- ALT/AST-Normal
- Amylase/Lipase-Normal

בירור של הפרעה כולסטטית חדשה וירידה בהמוגלובין

- גסטרוסקופיה דחופה: בדיקה תקינה ללא עדות לדימום מדרכי העיכול העליונות וללא דליות בושט.
- US בטן: כבד בגודל ומרקם תקין; טחול מוגדל עד 17 ס"מ; כיס מרה: דפנות עדינים ללא אבנים; צינור המרה המשותף מורחב עד 0.8 ס"מ ; מיימת בכמות בינונית.
- EUS של דרכי מרה : כיס מרה עם דפנות תקינים, ללא אבנים בתוכו; צינור המרה המשותף מורחב במידה קלה עד 0.8 ס"מ ללא תוכן.

CT חזה ובטן בפרוטוקול אנגיו

- חזה : ללא ממצא פרט להסננה אלבאולרית משמאל
- בטן: כבד בגודל תקין עם מרקם הטרוגני וריבוי כלי דם מורחבים ומפותלים שמגיעים עד לקצהו.
- דרכי מרה תוך כבדיות תקינות.
- צינור המרה המשותף : מורחב במידה קלה עד 0.8 ס"מ לכל אורכו.
- טחול מוגדל עד 17 ס"מ, הומוגני .
- נוזל בכמות בינונית בחלל הפריטונאלי .
- הרחבה משמעותית של עורק הצליאק ועורק ההפטי.



V: 459 mm
ne: 500 ms
ce: 3 mm
s: 268.5
S



B31f
0 mAs
0 kV





Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber Disease

- Autosomal dominant genetic disorder
- Prevalence 1-2 /10,000
- Two common genetic mutations encode TGF- β expressed on vascular endothelium:
 - - endoglin (**ENG**)
 - - activin receptor-like kinase type1 (**ALK-1** and **ACVRL1**)
- **Telangiectasia** is the characteristic lesion: direct connection between arteriole and venule without intervening capillary.
- Widespread **cutaneous, mucosal** and **visceral** arteriovenous malformations that can involve **lung, brain and /or liver**.

Liver involvement by HHT

- Liver vascular malformations include both microscopic and macroscopic vascular malformations of variable size, given rise to three types of shunting:
 - arteriovenous (hepatic artery to hepatic vein)
 - arterioportal (hepatic artery to portal vein)
 - portovenous (portal vein to hepatic vein)

Liver involvement by HHT

- The three types of shunting likely occur **concomitantly** but usually one of them predominates functionally.
- The predominant type of shunt may change over time.
- Liver involvement is mostly associated with ALK-1 mutations.

Liver involvement by HHT

- Prevalence of hepatic involvement in HHT using imaging studies : **41% - 78%.**
- **Most patients are asymptomatic.**
- Symptomatic liver involvement is rare: occurs in about 8% of HHT patients who have hepatic imaging abnormalities.
- Only 89 patients with HHT with symptomatic liver vascular malformations described.

Clinical features

- The three most common initial presentations:
 - **high output heart failure**
 - **portal hypertension**
 - **biliary ischemia**
- Less common presentations:
 - **hepatic encephalopathy due to portovenous shunting**
 - **abdominal angina due to mesenteric arterial “steal” through pancreaticoduodenal arteries**
- These presentations may occur concurrently or successively with spontaneous exacerbations and remissions.

High -output heart failure

- Results from arteriohepatic and /or portovenous shunting.
- The most common initial presentation.
- Predominantly in middle aged females.
- Dyspnea, orthopnea, ascites and/or edema.
- Thrill or bruit in epigastrium in about 85 % of patients.

Portal hypertension

- Results from arterioportal shunting or from nodular regenerative hyperplasia (NRH) due to irregular blood flow through the liver.
- Equally in males and females at age of 60.
- Ascites , varices and variceal hemorrhage.
- In the presence of NRH may be misdiagnosis of cirrhosis.

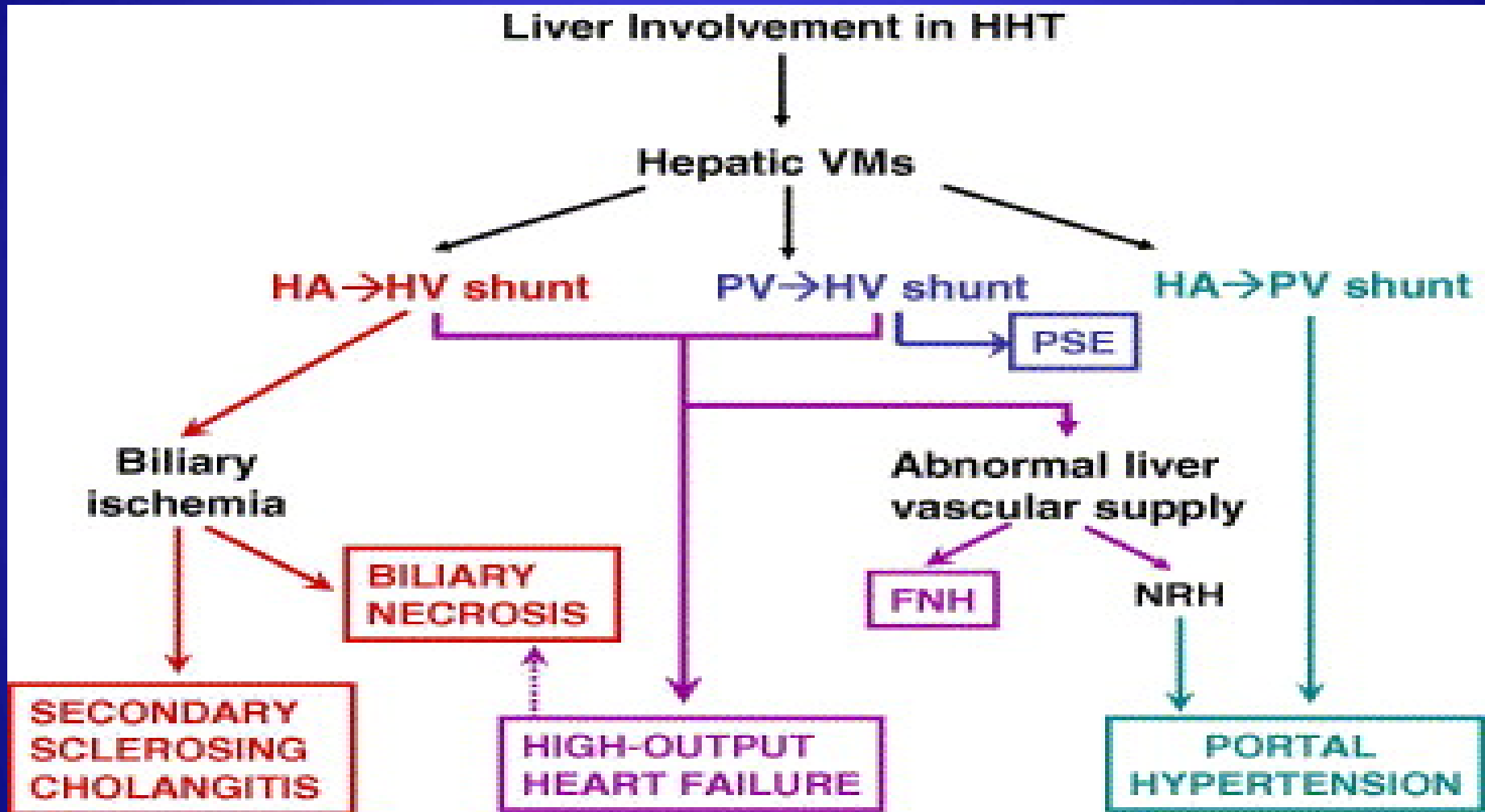
Biliary ischemia

- Results from shunting of blood away from the prebiliary plexus leading to biliary ischemia.
- Exclusively in women at a median age of 40.
- RUQ pain, cholestasis with or without cholangitis
- Imaging studies: biliary strictures and/or dilatation, bile cysts.
- **In its extreme catastrophic event** : biliary necrosis and liver necrosis presents with cholangitis, sepsis and/or liver hemorrhage.

Laboratory abnormalities

- The most common: **elevations of ALP and GGT**
- Mostly observed in the biliary type although they can also be seen in the other clinical presentations.
- Liver synthetic function and platelet count are generally normal (patients don't have cirrhosis).

Pathophysiology of clinical presentations



Diagnosis

- The definitive diagnosis of liver involvement by HTT is confirmed by imaging studies:
- - Doppler US and multislice CT are the most utilized non-invasive tests
- The hallmark findings are intrahepatic hypervascularization (telangiectases) and an enlarged common hepatic artery.

Associated conditions

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) and focal nodular hyperplasia (FNH)

- Frequently associated with liver involvement in HHT.
- On imaging studies the liver may appear nodular mostly due to NRH and may lead to misdiagnosis of cirrhosis.
- Prevalence of FNH is 2.9% in HHT (100 fold greater than in the general population):
 - may lead to confusion and misdiagnosis of HCC, which has not been described in HHT.

Diagnosis

- **Liver biopsy is unnecessary** for the diagnosis of liver involvement in HHT, may be dangerous and **should be avoided**.
- Screening for liver involvement of asymptomatic patients with HHT is not recommended.
- Screening should only be done in research studies, or when the liver involvement is a decisive factor for establishing a diagnosis of HHT.

Treatment

- Treatment is not indicated in asymptomatic liver involvement.
- In symptomatic liver involvement, treatment depends on the presentation.
- **Heart failure:** standard treatment with salt restriction, diuretics, digoxin , correction of anemia etc.
- **Portal HTN:** same recommendations as for cirrhotic patients.
- **Biliary ischemia:** analgesics , antibiotics when suspected cholangitis. Invasive biliary imaging procedures (ERCP) should be avoided. UDCA can be used (no evidence of a beneficial effect).

Liver Transplantation

- The only definitive curative option.
- Should be considered for acute biliary necrosis. syndrome, intractable heart failure or portal HTN.
- Analysis of 40 patients reported by European Liver Transplant Registry (Ann Surg 2006) :
 - overall survival rate 80%
 - median follow-p of 58 months
 - the best post-transplant survival in heart failure presentation (93%)
 - worst post-transplant survival in portal HTN (63%)

Transarterial embolization or surgical ligation of hepatic artery?

- Should be considered mainly in nontransplant candidates with **intractable heart failure/portal hypertension** who have **failed maximal medical therapy**.
- Over a third of patients experienced significant morbidity and mortality mostly in the form of biliary/hepatic necrosis.
- Contraindicated in portovenous shunts and in biliary disease.

Novel treatment- Bevacizumab

- Antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF)
- Anecdotal reports:
 - amelioration and even normalization of cardiac output
 - reduction in liver volume and LVMs
 - improvement in liver enzymes and performance status
- Further studies are needed

המקרה הנדון

- אובחנה מעורבות כבדית סימפטומטית.
- ביטויים הקליניים: הופעת מיימת , כאב בטן עליונה והפרעה כולסטטית חדשה בתפקודי הכבד.
- שילוב של אי ספיקת לב, יתר ל"ד פורטלי ואיסכמיה ביליארית ?
- טופלה במשככי כאבים , דיורטיקה (פוסיד, אלדקטון) ואורסוליט.
- נצפה שיפור הדרגתי מבחינה קלינית ומעבדתית.
- כעבור שנה ללא טיפול תרופתי : ללא כאב בטן, ללא מיימת וללא הפרעה בתפקודי הכבד.
- אשפוזים חוזרים במחלקת א.א.ג בגלל אפיסטקסיס.

תודה רבה!