

Diagnostic role of colour Doppler US at 1-year follow-up after orthotopic liver transplantation

Ruolo diagnostico dell'US color Doppler nel I anno di follow-up post-trapianto epatico (OLT)

C. Gazzera¹ • G. Isolato¹ • S. Stola¹ • F. Avogliero¹ • A. Ricchiuti² • G. Gandini¹

¹Istituto di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, A.S.O. San Giovanni Battista, Via Genova 3, 10126 Torino, Italy

²Centro Trapianti di Liver, A.S.O. San Giovanni Battista, C.so Bramante 88, 10126 Torino, Italy

Correspondence to: C. Gazzera, Tel.: +39-011-6336311, Fax: +39-011-6960310, e-mail: Carlogazzera@inwind.it

Received: 12 September 2009 / Accepted: 17 December 2009 / Published online: 29 June 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Purpose. This paper discusses the role of colour Doppler ultrasound (CDUS) in the midterm follow-up of patients after orthotopic liver transplantation (OLT).

Materials and methods. We retrospectively studied 134 patients – 102 men and 32 women, age range 21–68 years – who underwent liver transplantation between May 2006 and April 2007. In the first week after OLT, CDUS examination was performed daily in patients with anastomoses at a high risk of thrombosis, and on the basis of clinical and laboratory findings in other patients. After discharge, follow-up was performed 1, 3, 6 and 12 months after transplantation. Any new parenchymal focal lesion was studied by computed tomography (CT) and, where needed, biopsy.

Results. CDUS identified the following complications: 22 biliary (B), nine vascular (V) and seven focal lesions (FL). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy were, respectively: 79.2%, 97.3%, 86.3%, 95.5%, 94% (B), 100%, 99.2%, 88.9%, 100%, 99.3% (V) and 100%, 96.9%, 42.8%, 100%, 97% (FL). CDUS also showed 16 blood collections and eight suspected biliary collections (four of which were confirmed by percutaneous puncture).

Conclusions. CDUS is an essential diagnostic tool in the follow-up of OLT. An early diagnosis of complications can improve graft integrity and patient survival.

Keywords Ultrasound, colour Doppler · Liver transplant Follow-up · Complications

Riassunto

Obiettivi. Scopo del presente studio è discutere l'attuale ruolo dell'ecotomografia nel follow-up a medio termine del paziente sottoposto a trapianto epatico (OLT).

Materiali e metodi. Sono stati studiati retrospettivamente 134 pazienti, 102 maschi e 32 femmine di età compresa tra 21 e 68 anni, trapiantati tra maggio 2007 ed aprile 2008. Nella prima settimana post-OLT i controlli eco color Doppler sono stati giornalieri per le anastomosi a rischio di trombosi, ed in base al quadro clinico-laboratoristico negli altri casi. Dopo la dimissione, sono stati effettuati controlli a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento. Le focalità parenchimali di nuova comparsa sono state tutte studiate con tomografia computerizzata (TC) ed eventualmente sottoposte a biopsia.

Risultati. L'ecotomografia ha suggerito le seguenti complicanze: 22 biliari (B), 9 vascolari (V) e 7 lesioni focali (LF). Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo ed accuratezza diagnostica dell'indagine sono stati rispettivamente: 79,2%, 97,3%, 86,3%, 95,5%, 94% (B), 100%, 100%, 100%, 100%, 100% (V) e 100%, 96,9%, 42,8%, 100%, 97% (LF). L'ecografia (US) ha inoltre dimostrato 16 raccolte ematiche ed 8 sospette raccolte biliari (di cui 4/8 confermate dalla puntura percutanea).

Conclusioni. L'US color Doppler è strumento diagnostico fondamentale nel follow-up post-OLT. Diagnosticare precocemente una complicanza può condizionare l'integrità del graft e la sopravvivenza del paziente.

Parole chiave Ecografia · Color Doppler · Trapianto di fegato · Follow-up · Complicanze

Introduction

The first human orthotopic liver transplantation (OLT) was performed by Starzl's group in 1963 [1]. Since then, the survival rates of transplant patients have constantly increased, thanks to improved surgical technique, availability of more suitable immunosuppressive drugs and more effective clinical and imaging postoperative surveillance [2]. The purpose of post-OLT monitoring is to provide an early diagnosis of vascular complications (thrombosis, stenosis and dilatation of the hepatic artery, portal vein and vena cava) [3], biliary complications (fistulas, intrahepatic and anastomotic strictures, abscess formation and lithiasis), sacculated collections (haemorrhagic, biliary, ascitic, purulent), and de novo malignancies induced by immunosuppression. Adequate postoperative surveillance based on clinical examination, blood chemistry and diagnostic imaging aims at preserving graft integrity and patient well-being.

Modern follow-up protocols involve colour Doppler ultrasonography (CDUS) as a first-line modality. This is a noninvasive, inexpensive modality that is easily performed at the patient's bedside in the intensive care unit (ICU) and provides qualitative and quantitative morphological and functional information. The aim of this study was to analyse the technical aspects and diagnostic role of CDUS during the first year of follow-up after OLT in our experience compared with the literature and critically assess the limitations of the modality compared with reference standards in detecting biliary, vascular and neoplastic complications.

Materials and methods

Our retrospective study included 134 adult patients – 102 men (76.1%) and 32 women (23.9%), age range 21–68 (mean 55.3) years – who underwent OLT between May 2006 and April 2007. The decision to limit the follow-up period to 1 year was based on the fact that all OLT patients were studied at our institution for 1 year only, after which they were followed up at other referral centres.

Indications for OLT included hepatitis C virus (HCV)-related cirrhosis (n = 73), hepatocellular carcinoma (n=48), HBV-related cirrhosis (n=28), exotoxic cirrhosis (n=12), cirrhosis of unknown origin (n=10), acute liver failure (n=6), primary biliary cirrhosis (n=3), primary sclerosing cholangitis (n=3) and Budd-Chiari syndrome (n=2). Following OLT, each patient received immunosuppressive induction therapy with cyclosporine or tacrolimus (FK 506)+prednisone±azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF), followed by maintenance therapy with cyclosporine+prednisone±azathioprine or

Introduzione

Il trapianto ortotopico di fegato (OLT) venne eseguito per la prima volta nell'uomo nel 1963 dall'equipe di Starzl [1]. A partire da allora si è assistito ad un continuo incremento delle percentuali di sopravvivenza dei pazienti trapiantati, correlabile oltre che all'affinarsi della tecnica chirurgica ed alla disponibilità di più idonei farmaci immunosoppressori anche ad una sempre più efficace sorveglianza clinico-strumentale post operatoria [2]. Scopo del monitoraggio post-OLT è diagnosticare tempestivamente: complicanze vascolari [3] (trombosi, stenosi ed ectasie dell'arteria epatica, della vena porta, e della vena cava), complicanze biliari (fistole, stenosi intraepatiche ed anastomotiche, ascessi e calcolosi), raccolte saccate (emorragiche, biliari, ascitiche, purulente) e neoplasie di nuova comparsa favorite dall'immunosoppressione. Un'adeguata sorveglianza multispecialistica, basata sulla visita clinica, su riscontri ematochimici e sull'imaging mira a preservare l'integrità del graft ed il benessere del paziente.

In corso di follow-up i moderni protocolli prevedono come metodica di imaging di primo livello l'eco color Doppler; la metodica non è invasiva, ha un basso costo, è di rapida esecuzione anche al letto del paziente in unità di terapia intensiva ed è in grado di fornire informazioni sia morfologiche sia funzionali qualitative e quantitative. Scopo di questo lavoro è discutere, confrontandoli con i dati della letteratura, gli aspetti tecnici e l'attuale ruolo diagnostico dell'esame ecotomografico nel I anno di follow-up del trapianto epatico ed analizzare criticamente i limiti della metodica nei confronti delle indagini considerate gold standard nell'identificazione di complicanze biliari, vascolari e neoplastiche.

Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 134 pazienti adulti, 102 maschi (76,1%) e 32 femmine (23,9%) di età compresa tra 21 e 68 anni (media 55,3 anni), sottoposti a trapianto epatico nel periodo compreso tra maggio 2006 ed aprile 2007. La decisione di limitare il tempo di follow-up ad un solo anno è scaturita dal fatto che solo in questo lasso di tempo tutti i trapiantati sono stati studiati presso il nostro Istituto. Successivamente i pazienti sono stati seguiti presso altri centri di riferimento.

Le indicazioni per il trapianto erano rappresentate da cirrosi epatica correlata al virus dell'epatite C (HCV) (n=73), carcinoma epato-cellulare (n=48), cirrosi epatica correlata al virus dell'epatite B (HBV) (n=28), cirrosi esotossica (n=12), cirrosi ad eziologia sconosciuta (n=10), epatite fulminante (n=6), cirrosi biliare primitiva (n=3), colangite sclerosante primitiva (n=3), sindrome di Budd-Chiari (n=2). Ciascun paziente è stato sottoposto, nel post-trapianto, a terapia immunosoppressiva di induzione con ciclosporina o FK+prednisone±azatioprina o micofenolato mofetile, seguita

MMF+sirolimus, according to individualised treatment regimens. Examinations were conducted by two experienced radiologists who used a Technos MPX scanner equipped with a 5-2-MHz convex-array transducer (Esaote, Genoa, Italy) located in the department of radiodiagnostics, and a portable HDI 3000 ultrasound system with a 4-2-MHz convex-array transducer (ATL, Bothell, WA, USA) that can be used at the patient's bedside in the ICU.

Serial US examinations were performed every other day during the first week of ICU stay, except in case of anastomoses at risk for thrombosis (due to associated coagulopathy or complex reconstructions on small-calibre vessels), which were deemed to require daily monitoring. After discharge, follow-up examinations were performed at 1, 3, 6 and 12 months from the intervention, unless otherwise clinically indicated (elevated liver enzymes and/or bilirubinaemia, leukocytosis, fever, abdominal pain or dyspnoea). US study initially evaluated liver morphology (size, echostructure, contours). New parenchymal focal lesions that could not be definitely characterised at US were further studied with CT and, if needed, percutaneous biopsy. Six solid hypoechoic lesions were detected, two of which were studied by fine-needle aspiration biopsy. Ectasia of the intrahepatic bile ducts >3 mm and main bile duct diameter >7 mm were considered suspicious for biliary stricture. These patients also underwent magnetic resonance cholangiography (MRC). Thirteen patients were referred to our institution to investigate increased cholestasis and one patient for recurrent cholangitis.

Preliminary liver perfusion studies were conducted by CDUS using pulse repetition frequency (PRF) ranging from 0.5 to 1.5 MHz, and by power Doppler US for depicting very slow flows with weak signal. Patency of the hepatic artery, portal vein, suprahepatic vein and inferior vena cava (IVC) was thus evaluated. Pulsed Doppler US was performed using a 40–60° angle of insonation, a sample volume >50% of the vessel diameter, PRF ranging from 1.5 to 2 MHz and a 100-Hz filter. Considering the frequent presence of multiple anastomoses, the study of arterial vessels was performed by sampling the proper, right and left hepatic arteries. Peak systolic velocity (PSV) and spectral analysis of flow patterns were evaluated; we did not consider other parameters suggested in the literature, such as resistive index (RI) and systolic acceleration time (SAT), with cutoff values of 0.5 and 0.08, respectively [4–7]. Turbulent flows with focal increase in velocity >2 m/s at the site of anastomosis associated with a tardus–parvus pattern of intrahepatic arterial flow, characterised by longer SAT and lower PSV, were considered as indicative of stricture.

Signs of hepatic artery thrombosis were total absence

da terapia di mantenimento con ciclosporina+prednisone± azatioprina o micofenolato mofetile+sirolimus secondo schemi variabili da paziente a paziente. L'esame è stato condotto da operatori esperti utilizzando un'apparecchiatura Technos Mpx con sonda convex da 2–5 MHz (Esaote, Genova, Italia) ubicata presso il reparto di radiodiagnostica ed un ecografo HDI 3000 con sonda convex da 2–4 MHz (ATL, Bothell, WA, USA) trasportabile al letto del paziente in unità di terapia intensiva.

I controlli tramite ecografia (US) seriatati sono stati effettuati a giorni alterni per la prima settimana di ricovero in unità di terapia intensiva, tranne nei casi di anastomosi a rischio di trombosi (per coagulopatie associate o ricostruzioni complesse su vasi di piccolo calibro), per le quali si è ritenuto indicato un monitoraggio giornaliero. Dopo la dimissione, salvo diversa indicazione clinica (rialzo degli enzimi epatici e/o della bilirubinemia, leucocitosi, febbre, algie addominali o dispnea), il follow-up ha previsto controlli a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento. L'indagine ecografica è stata condotta valutando inizialmente la morfologia del fegato (dimensioni, ecostruttura, profili). Le focalità parenchimali di nuova comparsa, non tipizzabili con certezza all'indagine US, sono state tutte sottoposte ad approfondimento diagnostico tramite tomografia computerizzata (TC) ed eventualmente a biopsia percutanea. Sono state individuate 6 lesioni solide ipocogene, di cui 2 sottoposte ad ago-aspirato. Sono state ritenute sospette per stenosi biliare un'ectasia dei dotti biliari intraepatici >3 mm ed un diametro della via biliare principale superiore a 7 mm. I pazienti sono stati comunque inviati alla colangiografia magnetica (RM). Tredici pazienti sono giunti alla nostra osservazione per un incremento degli indici di colesterasi ed 1 paziente per colangiti recidivanti.

Lo studio della perfusione epatica preliminare è stato condotto con il color Doppler, utilizzando una pulse repetition function (PRF) variabile tra 0,5 e 1,5 MHz ed il power Doppler per la visualizzazione di flussi molto lenti con segnale di debole intensità. Si è così valutata la pervietà dell'arteria epatica, della vena porta, delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore. Per il successivo Doppler pulsato sono stati utilizzati un angolo d'insonazione compreso tra 40° e 60°, un volume campione superiore al 50% del diametro del vaso, una PRF di 1,5–2 MHz ed un filtro di 100 Hz. Per lo studio dei vasi arteriosi, in considerazione del non infrequente confezionamento di anastomosi multiple, è stato effettuato un campionamento delle arterie epatiche propria, destra e sinistra. Sono stati valutati il picco di velocità sistolica (PSV) e l'analisi spettrografica dei pattern di flusso; non abbiamo considerato invece altri parametri suggeriti dalla letteratura come l'indice di resistenza (IR) e tempo di accelerazione sistolica (SAT), con cut-off rispettivamente di 0,5 e 0,08 [4–7]. È stato considerato indicativo di stenosi un flusso turbolento con aumento focale della velocità >2 m/s sul sito di anastomosi, associato ad un tracciato arterioso intraepatico con morfologia di tipo tardus parvus, caratterizzato da un incremento del tempo di accelerazione sistolica e da una riduzione del picco di velocità sistolica.

of hepatic artery signal associated with absent or poor visualisation of the intraparenchymal branches characterised by extremely low amplitude. The cases were further investigated by four-phase CT. The study of venous vessels included evaluation of Doppler tracings and venous blood flow. The portal axis was studied by sampling the surgical anastomosis and the caudal portion of the trunk. Turbulent flows with velocities >50 cm/s and three times greater than that recorded 2 cm above the portal confluence were regarded as indicative of anastomotic stricture. The presence of intraluminal echoic material and total absence of CDUS signal in the portal vein were considered to be pathognomonic for thrombosis. Ectasia of the iliac–caval venous system, characterised by a flow pattern with poor phasicity, and the presence of marked perianastomotic acceleration (three- to fourfold faster than in the common iliac veins) were considered to reflect stricture of the retrohepatic vena cava. The suprahepatic veins were assessed for patency and Doppler trace; slow flows with no phasicity or with marked increased of reflux component were considered pathological.

Patients with a strong clinical and CDUS suspicion of caval- and/or hepatic-vein stricture underwent phlebography with measurement of pressure gradients. Two patients with markedly increased transaminase levels were referred for emergency CDUS owing to suspected hepatic artery thrombosis, whereas three patients with worsening ascites and nonspecific liver enzyme alterations were referred to rule out portal thrombosis and/or impaired IVC flow. The kidneys, spleen and explorable region of the pancreas were assessed for size and echostructure. Subsequently, we investigated the presence of abdominal fluid collections, a frequent finding in the immediate postoperative period, but omitted to include these results in the statistical analysis. The characterisation of fluid collections was based on the US appearance of the fluid and on the morphology of the collection. In the case of suspected biloma, diagnostic workup involved trans-Kehr cholangiography, MRC or percutaneous puncture.

Statistical analysis

We measured sensitivity (SN), specificity (SP), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and diagnostic accuracy (DA) of follow-up CDUS with a view to assessing its diagnostic reliability. Second-line diagnostic modalities were considered the standards of reference: trans-Kehr cholangiography or MRC for suspected biliary complications, four-phase CT for suspected vascular complications and four-phase CT with possible US-guided biopsy for suspected neoplastic complications.

Deponenti per la diagnosi di trombosi dell'arteria epatica sono stati: la totale assenza di segnale color Doppler dell'arteria epatica propria associata ad assente o scarsa visualizzazione di rami intraparenchimali caratterizzati da assai modesta ampiezza di tracciato. In tutti questi casi è stato richiesto un approfondimento diagnostico TC con tecnica quadrifasica. Per valutare i vasi venosi sono stati considerate la morfologia del tracciato Doppler e la portata. Per l'asse portale sono stati eseguiti campionamenti sia sull'anastomosi chirurgica che sulla porzione più caudale del tronco. È stato considerato indicativo di stenosi anastomotica un flusso turbolento con velocità superiore a 50 cm/s e 3 volte maggiore rispetto a quella rilevata 2 cm al di sopra dell'oliva portale. La presenza di materiale ecogeno endoluminale e la totale assenza di segnale color Doppler in vena porta sono stati considerati patognomonic di trombosi. L'ectasia del sistema iliaco-cavale, caratterizzato da flusso scarsamente fasico, e la presenza di vistosa accelerazione perianastomotica (velocità di 3–4 volte maggiore rispetto alle vene iliache comuni), sono state considerate sinonimo di stenosi della cava retroepatica. Delle vene sovraepatiche sono state considerate sia la pervietà che il tracciato; sono stati considerati patologici i flussi lenti privi di fasicità o con netto incremento della componente reflua.

I pazienti con forte sospetto clinico ed ecotomografico di stenosi cavale e/o delle vene epatiche sono stati inviati alla flebografia con misurazione dei gradienti pressori. In 2 pazienti con notevole incremento delle transaminasi l'indicazione all'eco color Doppler in regime di urgenza è stato il sospetto di trombosi dell'arteria epatica, mentre in 3 pazienti con ascite ingravescente e alterazione aspecifica degli enzimi epatici l'esame è stato richiesto per escludere la trombosi portale e/o deficit di scarico della vena cava inferiore. I reni, la milza ed il pancreas esplorabile sono stati studiati sia dal punto di vista dimensionale, che dell'ecostruttura. Si è ricercata infine la presenza di raccolte fluide addominali, di frequente riscontro nell'immediato postoperatorio, escluse dall'analisi statistica. La caratterizzazione della loro natura si è basata sulle caratteristiche US del liquido e sulla loro morfologia. Nei casi di sospetto biloma il successivo iter diagnostico ha previsto a seconda dei casi la colangiografia trans-Kehr, la colangio-RM o la puntura percutanea.

Analisi statistica

Per valutare l'attendibilità diagnostica dell'esame ecotomografico di follow-up sono state calcolate la sensibilità (SN), la specificità (SP), il valore predittivo positivo (VPP), il valore predittivo negativo (VPN) e l'accuratezza diagnostica (AD) della metodica. Sono stati assunti come gold standard di riferimento gli esami diagnostici di secondo livello: colangiografia trans-Kher o colangio-RM in caso di sospetto di complicanze biliari, TC quadrifasica in caso sospetto di complicanze vascolari, TC quadrifasica ed eventuale biopsia sotto guida US in caso di sospetto di complicanze neoplastiche.

Results

At 1-year follow-up after OLT, US findings raised the diagnostic suspicion of complications in 38 cases: biliary complications (22 patients), vascular complications (nine patients) and focal hepatic malignancies (7 patients). Regarding suspected biliary complications, in all cases, US demonstrated ectasia of the intrahepatic biliary tree, which was confirmed in 19/22 patients by second-line examinations (MRC or cholangiography). Ectasia was caused by stenosis of the surgical anastomosis in 19 cases, nine of which were associated with sludge or stones, and in one case by extrinsic compression by an expansile intrahepatic lymphomatous lesion. In 3/22 cases results were false positive (FP). US yielded five false-negative (FN) results: in these patients, all showing signs of cholestasis; second-line imaging examinations revealed five anastomotic strictures, two of which were associated with stones.

To summarise, CDUS scans of the biliary tract had 79.2% SN, 97.3% SP, 86.3% PPV, 95.5% NPV and 94% DA (Table 1). Compared to MRC, considered the gold standard, CDUS had a markedly lower SN. In our series, at trans-Kehr cholangiography, we experienced 20 cases of Kehr tube dislodgement, three of which were associated with biliary complications.

CDUS depicted hepatic artery thrombosis in three cases, marked stenosis of the arterial anastomosis in four cases (Fig. 1), the possible presence of IVC stricture in two patients and of portal thrombosis in one patient. FP result was presumably related to a suspected arterial stricture that later proved to be a case of hepatic artery kinking. There were no FN results.

In the study of hepatic perfusion, CDUS had 100% SN, 99.2% SP, 88.9% PPV, 100% NPV and 99.3% DA (Table 1). Four-phase CT with three-dimensional reconstructions,

Risultati

In un anno di follow-up post-OLT l'esame ecografico ha posto il sospetto diagnostico di complicanza in 38 casi: in 22 pazienti si è supposta una complicanza biliare, in 9 pazienti una complicanza vascolare ed in 7 pazienti è stata individuata una lesione focale epatica di possibile natura evolutiva. Per quanto concerne i sospetti di complicanza biliare, in tutti i casi l'US ha dimostrato un'ectasia delle vie biliari intraepatiche, confermata in 19/22 pazienti da indagini di secondo livello (colangio-RM o esame colangiografico), determinata da una stenosi dell'anastomosi chirurgica in 19 casi, di cui 9 associati a sludge o litiasi, e in 1 caso da compressione estrinseca per lesione espansiva intraepatica linfomatosa. In 3/22 casi si è avuto un falso positivo (FP). I falsi negativi ecografici (FN) sono stati 5: in questi pazienti, tutti con segni di colestasi, gli esami radiologici di secondo livello hanno rivelato 5 stenosi anastomotiche, di cui 2 associate a litiasi.

Pertanto riassumendo l'ecotomografia nello studio delle vie biliari ha rivelato: una SN del 79,2%, una SP del 97,3% un VPP del 86,3%, un VPN del 95,5% ed una AD del 94% (Tabella 1). Rispetto alla colangio-RM, considerata gold-standard, l'US ha rivelato una sensibilità significativamente inferiore. Nella nostra casistica all'esame colangiografico trans-Kehr sono stati riscontrati 20 casi di spostamento del tubo di Kehr, di cui 3 associati a complicanze biliari.

In 3 casi l'eco color Doppler ha individuato una trombosi dell'arteria epatica, in 4 casi una stenosi significativa dell'anastomosi arteriosa (Fig. 1), in 2 pazienti ha suggerito una stenosi della vena cava inferiore (IVC) ed in 1 paziente una trombosi portale. Il FP riscontrato è da attribuirsi a un sospetto di stenosi arteriosa rivelatosi poi un kinking dell'arteria epatica. Non vi sono stati FN.

Nello studio della perfusione epatica l'ecotomografia ha rivelato: una SN del 100%, una SP del 99,2%, un VPP del 88,9%, un VPN del 100%, ed un AD del 99,3% (Tabella 1).

Table 1 Statistical analysis of colour Doppler ultrasound (CDUS) results

Complications	SN	SP	PPV	NPV	DA
Biliary	79.2%	97.3%	86.3%	95.5%	94%
Vascular	100%	99.2%	88.9%	100%	99.3%
Neoplastic	100%	96.9%	42.9%	100%	97%

SN, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; DA, diagnostic accuracy

Tabella 1 Analisi statistica della metodica US color Doppler

Complicanze	SN	SP	VPP	VPN	AD
Biliari	79,2%	97,3%	86,3%	95,5%	94%
Vascolari	100%	99,2%	88,9%	100%	99,3%
Neoplastiche	100%	96,9%	42,9%	100%	97%

SN, sensibilità; SP, specificità; VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo; AD, accuratezza diagnostica

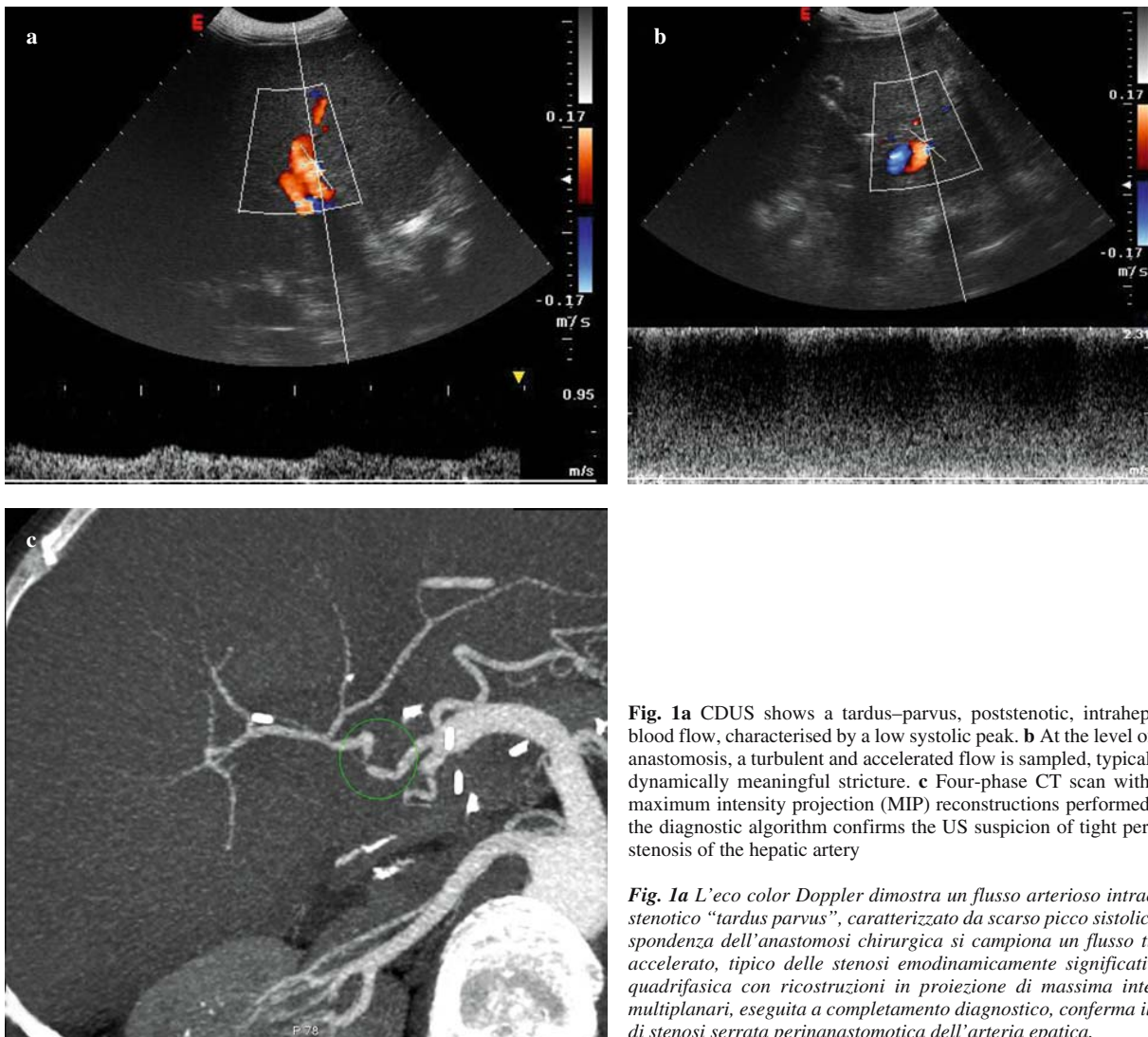


Fig. 1a CDUS shows a tardus–parvus, poststenotic, intrahepatic, arterial blood flow, characterised by a low systolic peak. **b** At the level of the surgical anastomosis, a turbulent and accelerated flow is sampled, typical of a haemodynamically meaningful stricture. **c** Four-phase CT scan with multiplanar maximum intensity projection (MIP) reconstructions performed to complete the diagnostic algorithm confirms the US suspicion of tight perianastomotic stenosis of the hepatic artery

Fig. 1a L'eco color Doppler dimostra un flusso arterioso intraepatico poststenotico "tardus parvus", caratterizzato da scarso picco sistolico. **b** In corrispondenza dell'anastomosi chirurgica si campiona un flusso turbolento ed accelerato, tipico delle stenosi emodinamicamente significative. **c** La TC quadrifasica con ricostruzioni in proiezione di massima intensità (MIP) multiplanari, eseguita a completamento diagnostico, conferma il sospetto US di stenosi serrata perianastomotica dell'arteria epatica.

which has replaced angiography as the standard of reference, confirmed the three arterial strictures, the three cases of arterial thrombosis, the portal vein thrombosis and the two IVC strictures, which required cavography with pressure gradient measurement.

In our series, there was no correlation between arterial complications and the type of arterial anastomosis used (terminoterminal versus conduit with graft interposition).

Of the seven suspected neoplastic hepatic lesions detected by CDUS, four proved to be regenerative nodules at CT and thus gave FP results; the three confirmed cases underwent percutaneous biopsy, which revealed one B-cell lymphoma (Fig. 2a, b, c) and two hepatocellular carcinoma recurrences. In the study of neoplastic complications, CDUS had 100% SN, 96.9% SP, 42.8% PPV, 100% NPV and 97% DA (Table 1). Biopsy remains nonetheless the only test capable of characterising the parenchymal focal lesions and guiding treatment.

The number and incidence of complications and the time

La TC quadrifasica completata con ricostruzioni tridimensionali, che oggi ha sostituito l'angiografia nel ruolo di metodica di riferimento, ha confermato 3 stenosi arteriose, le 3 trombosi arteriose, la trombosi portale e 2 stenosi della IVC (per le quali è stata anche eseguita la cavografia con misurazione dei gradienti pressori).

Nella nostra casistica non abbiamo rilevato una correlazione fra le complicanze arteriose ed il tipo di anastomosi arteriosa effettuata (termino-terminale versus conduit con interposizione di graft).

Delle 7 sospette lesioni epatiche neoplastiche individuate dall'ecotomografia 4 si sono rivelate nodi rigenerativi all'esame TC, e pertanto FP; i 3 casi confermati sono stati poi sottoposti a biopsia percutanea rivelandosi: 1 linfoma a cellule B (Fig. 2) ed 2 recidive di HCC. Nello studio delle complicanze neoplastiche l'ecotomografia ha rilevato: una SN del 100%, una SP del 96,9%, un VPP di 42,8%, un VPN del 100%, una AD del 97% (Tabella 1). La biopsia rimane tuttavia l'indagine indispensabile per tipizzare le focalità parenchimali ed impostare il successivo piano terapeutico.

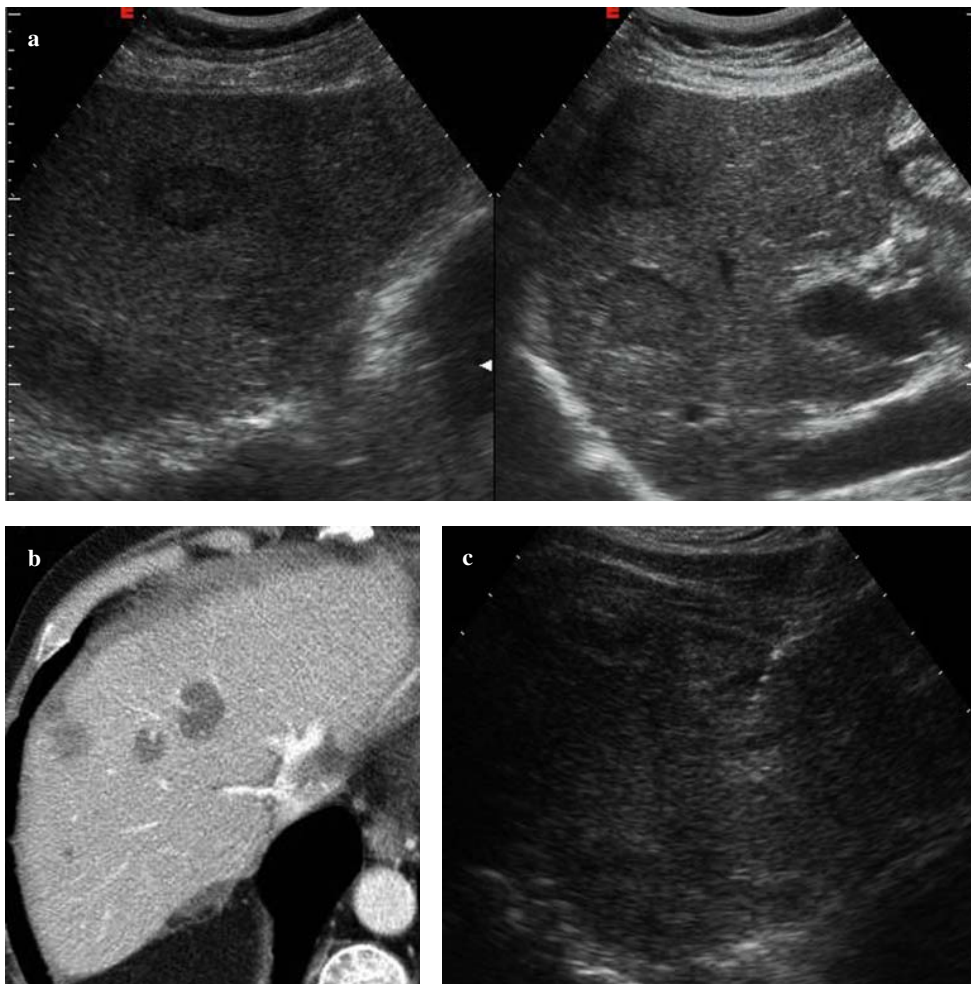


Fig. 2a US shows the presence of multiple hypoechoic focal hepatic lesions suspicious for metastases. **b** CT scan performed after US confirms the presence of hepatic metastasis of unknown origin. **c** To obtain cytological characterisation of the hepatic metastasis, percutaneous needle biopsy of a lesion in segment IV is performed with a, 18-gauge, Tru-cut needle

Fig. 2a L'ecotomografia dimostra la presenza di multiple lesioni focali epatiche solide ipoecogene di assai sospetta natura evolutiva. **b** La successiva TC quadrifasica conferma la presenza di metastasi epatiche di origine sconosciuta. **c** Al fine di ottenere la tipizzazione citologica della neoplasia si procede quindi alla biopsia percutanea US-guidata con ago tru-cut di 18 G di una lesione a carico del IV segmento.

elapsing between onset of complication and OLT are shown in Table 2. Regarding collections, US readily depicted 16 abdominal haematomas; in 4/8 patients, the clinical and/or sonographic suspicion of biliary collection was subsequently confirmed.

Discussion

Our study showed a low overall incidence of complications, in line with the findings reported in the literature. The most frequent complications were biliary strictures, which generally arose more than 3 months after transplantation and were frequently associated with lithiasis. In 12 cases, complications occurred at the anastomotic site, whereas in two cases they were ascribed to recurrence of the underlying disease (sclerosing cholangitis). In the remaining ten cases (41.7%), the origin of the intrahepatic biliary damage could not be traced back to either arterial strictures/occlusions or to prolonged cold ischaemia time (>12 h), as reported in the literature [8, 9]. Other possible contributing factors such as ABO blood group

Il numero, l'incidenza delle complicanze riscontrate ed il tempo intercorso tra la loro comparsa e l'OLT sono rappresentate nella Tabella 2. Per quanto concerne le raccolte, l'US ha agevolmente dimostrato 16 ematomi addominali; in 4/8 pazienti il sospetto clinico e/o ecografico di raccolta biliare è stato poi confermato.

Discussione

Il nostro studio ha evidenziato una bassa incidenza globale di complicanze, in linea con i migliori riscontri riportati in letteratura; le più frequenti complicanze rilevate sono state le stenosi biliari, insorte nella maggior parte dei casi dopo un intervallo di tempo dal trapianto superiore a 3 mesi ed associate frequentemente a litiasi. In 12 casi le complicanze si sono verificate a livello dell'anastomosi, mentre in 2 casi sono attribuibili alla recidiva della malattia di base (colangite sclerosante). Nei restanti 10 casi (41,7%) non è stato possibile ricondurre il danno biliare intraepatico né a steno-occlusioni arteriose, né a tempi di ischemia fredda (CIT) eccessivamente prolungati (>12 ore) come segnalato in letteratura [8, 9]; esulando dallo scopo di questo articolo non sono stati

Table 2 Incidence and time of appearance from OLT of the complications

Complications	Total	Incidence (%)	Precocious <3 months	Late >3 months
Biliary stenosis	24	17.9	5.9	12
Arterial thrombosis	3	2.2	1.5	0.7
Arterial stenosis	3	2.2	1.5	0.7
Portal vein thrombosis	1	0.75	0.75	0
IVC stenosis	2	1.5	0	1.5
Neoplastic 5	5	3.7	0	2.2
Total	36	26.8	9.7	17.1

Tabella 2 Incidenza delle complicanze e tempo di comparsa dall'OLT

Complicanze	Totale	Incidenza (%)	Precoci <3 mesi	Tardive >3 mesi
Stenosi biliari	24	17,9	5,9	12
Trombosi arteriose	3	2,2	1,5	0,7
Stenosi arteriose	3	2,2	1,5	0,7
Trombosi portali	1	0,75	0,75	0
Stenosi IVC	2	1,5	0	1,5
Neoplasie	5	3,7	0	2,2
Totali	36	26,8	9,7	17,1

incompatibility in emergency OLT [8, 9], preservation solution used [10], chronic rejection, cytomegalovirus infections, bile-salt-mediated cytotoxic damage and cyclosporine immunosuppressive treatment [11–13] were not considered because they were beyond the scope of our study. The presence of concomitant Kehr-tube dislodgement in three patients emphasises the importance of the surgical tube to protect the anastomosis.

Lithiasis should be regarded as an element in a vicious cycle that comprises strictures, cholestasis and cholangitis. The biliary ectasias depicted by US but not confirmed by second-line imaging in patients with clear signs of cholestasis could reflect a transient hindrance to the flow of high-density bile rather than actual FP results. Overall, in our experience CDUS proved to be highly effective for diagnosing biliary complications, showing very good results – even better than those reported in other published works [13]. The use of codified parameters for the study of hepatic perfusion (peak velocity, spectral analysis of flow patterns, flow-tracing morphology and blood flow) allowed us to achieve excellent SN, SP and DA values, as previously described by several authors [4–7]. Particularly important in clinical terms is the early diagnosis of both hepatic artery thrombosis, which represents the most severe and common vascular complication, affects up to 12% of adult patients and is associated with a 73% mortality rate unless retransplantation is performed; and of anastomotic stricture, which may lead to severe ischaemic damage to the intrahepatic biliary tree.

esaminati altri possibili fattori suggeriti da differenti autori come l'imperfetta compatibilità del gruppo sanguigno AB0 per i trapianti eseguiti in regime d'urgenza [8, 9], il tipo di soluzione di preservazione utilizzata [10], il rigetto cronico, le infezioni da citomegalovirus, un danno citotossico mediato dai sali biliari e la terapia immunosoppressiva con ciclosporina [11–13]. La presenza in 3 pazienti di concomitante sposizione del Kehr ribadisce l'importanza della presenza del tubo chirurgico a protezione dell'anastomosi.

Le calcolosi devono essere considerate uno degli elementi di un circolo vizioso che comprende oltre la stenosi anche la colestasi e la colangite. Le ectasie biliari segnalate dall'US e non confermate dall'imaging di II livello, in pazienti peraltro con evidenti segni di colestasi, potrebbero essere espressione più di un transitorio impaccio al deflusso di bile ad elevata densità che di veri e propri FP. Complessivamente nella nostra esperienza l'ecotomografia si è rivelata assai valida nella diagnosi di complicanze biliari, garantendo risultati lusinghieri, anche superiori ad altri riscontri pubblicati [13]. L'utilizzo di parametri codificati per lo studio della perfusione epatica (velocità di picco, analisi spettrografica dei pattern di flusso, morfologia del tracciato e portata) ha garantito di ottenere ottimali sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica, così come già segnalato da diversi autori [4–7]. Particolare rilevanza clinica riveste la diagnosi tempestiva sia di trombosi dell'arteria epatica, che è la più grave e comune complicanza vascolare la cui incidenza giunge nell'adulto sino al 12% con mortalità del 73% senza ritrapianto, sia di stenosi serrata dell'anastomosi, che può

CDUS allowed ready depiction of blood collections and their characterisation on the basis of their morphology, which changes over time: homogeneously anechoic depositions, inhomogeneous with gravity-dependent hyperechoic depositions, solid and organised. In the event of suspected biloma and even more of probably superimposed infectious ascites, US findings are rarely conclusive, and further diagnostic investigations by means of cholangiography (either trans-Kehr or MRC) and/or diagnostic puncture are required.

In our experience, the incidence of post-OLT malignancies was 3.7%, lower than that reported in other series [14]. In addition to the hepatic focal lesions, we also detected a malignant colonic polyp in a patient with sclerosing cholangitis, and a lymphoma of Waldeyer's ring. These two cases were not considered FN results and were excluded from the statistical analysis, as they were not amenable to diagnosis with US. In the literature, a correlation was reported between the onset of several malignancies and some immunosuppressive drugs [14]. The use of azathioprine was related to skin cancer development [15, 16], whereas cyclosporin A is thought to promote the onset of lymphomas and leukaemias [17, 18]. Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) have the highest incidence, accounting for up to 57% of new tumours in some patient populations [19]; they are closely followed by skin malignancies (up to 15% [19]), gastrointestinal neoplasms, lung and cervical cancers [20]. We believe the statistical results of our oncological follow-up to have limited significance in that they are invalidated by the short follow-up period considered and the small sample size. In fact, to obtain more relevant data, we need to perform a longer clinical and radiological surveillance, bearing in mind that the cumulative risk for de novo malignancy, except for PTLD, increases with the amount of time since transplantation [14, 21–24].

Conclusions

CDUS is a first-line modality in the follow-up of OLT patients, as it is inexpensive, widespread, noninvasive and a frequently repeatable technique that can be performed at the patient's bedside. In expert hands, this modality ensures more-than-satisfactory DA, particularly in the study of hepatic perfusion, which can be conducted not only by morphological analysis but also by quantitative CDUS data, which is less subject to arbitrary evaluation. Our survey of a sample of patients studied by experienced radiologists with a standardised technique based on the recent literature allows us to express an objective evaluation of the crucial role of post-OLT CDUS, the performance of which cannot be divorced from knowledge of the

determinare una grave sofferenza ischemica dei dotti biliari intraepatici.

L'ecotomografia ha consentito di dimostrare agevolmente e tipizzare le raccolte ematiche in base al dettaglio morfologico, che muta nel tempo: anecogeno omogeneo, disomogeneo con sedimento declive ipercogeno, solido organizzato. Nel sospetto di biloma ed ancor più nei casi di probabile sovrapposizione infettiva dell'ascite il pattern ecografico è solo di rado dirimente e pertanto necessita di approfondimento diagnostico mediante colangiografia (trans-Kehr o RM) e/o puntura diagnostica.

Nella nostra esperienza l'incidenza di neoplasie post-OLT è stata del 3,7%, inferiore ad altre casistiche [14]. Oltre alle focalità epatiche vi sono stati un polipo degenerato del colon, in paziente affetto da colangite sclerosante, ed un linfoma dell'anello del Waldayer; entrambi non sono stati considerati falsi negativi e pertanto esclusi dal calcolo statistico, in quanto non diagnosticabili con l'US. In letteratura è stata segnalata una correlazione tra l'insorgenza di alcune neoplasie ed alcuni farmaci immunosoppressori [14]. L'uso di azatioprina è stato correlato con lo sviluppo di tumori della cute [15, 16], mentre la ciclosporina A favorirebbe l'insorgenza di linfomi e leucemie [17, 18]. I disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) sono le neoplasie a più alta incidenza, rappresentando fino al 57% dei tumori a nuova insorgenza in alcune casistiche [19]; seguono in senso decrescente le discariocinesi cutanee (fino al 15% [19]), le neoplasie gastrointestinali, i tumori polmonari e del distretto cervicale [20]. Riteniamo che i risultati statistici del nostro follow-up oncologico abbiano un modesto significato scientifico, in quanto inficiati dal breve lasso di tempo considerato e da un piccolo campione. Per ottenere dati maggiormente rilevanti è infatti indispensabile una più protratta sorveglianza clinico-radiologica, considerando che il rischio cumulativo di insorgenza di tumori de novo, fatta eccezione per i PTLD, aumenta con il trascorrere del tempo dal trapianto [14, 21–24].

Conclusioni

L'ecotomografia è l'indagine strumentale di primo livello nel follow-up del trapianto epatico, in quanto poco costosa, ampiamente diffusa, non invasiva, frequentemente ripetibile ed attuabile anche al letto del paziente. La metodica in mani esperte può garantire una più che soddisfacente accuratezza diagnostica, particolarmente elevata nello studio della perfusione epatica, per il quale è possibile avvalersi oltre che dell'analisi morfologica anche di dati color Doppler quantitativi e pertanto meno soggetti a valutazione arbitraria. L'aver considerato un campione di pazienti studiati da operatori esperti con tecnica standardizzata secondo i dettami della recente letteratura, riteniamo consenta di esprimere una valutazione obiettiva del ruolo fondamentale dell'eco color Doppler post-OLT, la cui esecuzione non può comunque prescindere dalla conoscenza della tecnica chirurgica,

surgical technique and clinical and laboratory findings. Effective monitoring of the OLT patient relies on the concrete collaboration of multiple specialists, and the early and accurate diagnosis of complications may influence graft integrity and patient survival.

dall'integrazione con la visita clinica e con gli esami ematochimici. Un efficace monitoraggio del paziente trapiantato deriva da una fattiva collaborazione multispecialistica; la diagnosi puntuale e precoce di complicanza può condizionare l'integrità del graft e la sopravvivenza del paziente.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al (1963) Homotransplantation of liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117:659
- Nghiem HV, Tran K, Winter TC 3rd, Schmiedl UP et al (1996) Imaging of complications after liver transplantation. *Radiographics* 16:825–840
- Vaidya S, Dighe M, Kolokythas O et al (2007) Liver transplantation: vascular complications. *Ultrasound quarterly* 23:239–253
- Dodd GD 3rd, Memel DS, Zajko AB et al (1994) Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology* 192:657–661
- Vit A, De Candia A, Como G et al (2003) Doppler evaluation of arterial complications of adult orthotopic liver transplantation. *J Clin Ultrasound* Sep 31:339–345
- Tamsel S, Demirpolat G, Killi R et al (2007) Vascular complications after liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Abdom Imaging* 32:339–347
- De Candia A, Como G, Tedeschi L et al (2002) Color Doppler sonography of hepatic artery reconstruction in liver transplantation. *J Clin Ultrasound* 30:12–17
- Sanchez-Urdazpal L, Gores G, Ward MD et al (1992) Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 16:49–53
- Colonna JO 2nd, Shaked A, Gomes AS et al (1992) Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg* 216:344–352
- Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W et al (2001) Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 7:540–545
- Khuroo MS, Al Ashgar H, Khuroo NS et al (2005) Biliary disease after liver transplantation: the experience of the King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh. *J Gastroenterol Hepatol.* 20:217–228
- Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ et al (2006) Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl* (243):89–101
- Hussaini SH, Sheridan MB, Davies M (1999) The predictive value of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Gut* 45(6):900–903
- Fung JJ, Jain A, Kwak EJ et al (2001) De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transplantation* 7(Suppl 1):S109–S118
- Kinlen LJ (1985) Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 78(suppl):S44–S49
- Taylor AEM, Shuster S (1992) Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol* 72:115–119
- Mooradian DL, McCarthy JB, Komanduri KV et al (1992) Effects of transforming growth factor-beta 1 on human pulmonary adenocarcinoma cell adhesion, motility, and invasion in vitro. *J Natl Cancer Inst* 84:523–537
- Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al (1999) Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 397:530–534
- Penn I (1996) Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 2:52–59
- Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA et al (1998) Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using Surveillance Epidemiologic End Result data. *Transplantation* 66:1193–1200
- Berenguer M, Prieto M, Bustamante M et al (1998) Incidence of de novo neoplasms after liver transplantation. *Med Clin* 111:481–484
- Sheil AGR (1995) Malignancy following liver transplantation: a report from the Australian Combined Liver Transplant Registry. *Transplant Proc* 27:1247
- Flattery M (1998) Incidence and treatment of cancer in transplant recipients. *J Transpl Coord* 8:105–110
- Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M et al (2001) Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 34:84–91