

# Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby

Nodular regenerative hyperplasia of the liver

Krzysztof Gutkowski, Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (3): 114–119

**Słowa kluczowe:** wątroba, guzkowy przerost regeneracyjny.

**Key words:** liver, nodular regenerative hyperplasia.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Krzysztof Gutkowski, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kgutski@intertele.pl

## Streszczenie

Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) jest rzadko występującym schorzeniem, charakteryzującym się łagodną transformacją guzkową miąższu wątroby bez tworzenia łącznotkankowych przegród między guzkami. Zalicza się go do grupy śródwątrobowych przyczyn niezależnego od marskości wątroby nadciśnienia wrotnego, które może powodować objawy bądź pozostawać klinicznie niejawne. Należy go podejrzewać u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, drożnymi dużymi naczyniami żylnymi wątroby, która nie wykazuje oznak włóknienia i przebudowy marskiej w badaniu histopatologicznym. Patogeneza NRH nie jest dobrze poznana, jednak istnieje wiele argumentów przemawiających za zakrzepową lub zapalną okluzją żyłek wrotnych jako pierwotną przyczyną adaptacyjnej reakcji regeneracyjnej wątroby. W przypadku rozpoznania NRH należy diagnozować chorych w kierunku wrodzonych i nabytych trombofilii, chorób mieloproliferacyjnych oraz autoimmunologicznych. Z powodu braku swoistego leczenia postępowanie ogranicza się do eliminacji czynników uszkadzających komórki śródbłonna, redukcji nadciśnienia wrotnego i leczenia przeciwkrzepliwego.

## Wprowadzenie

Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby (*nodular regenerative hyperplasia* – NRH) jest rzadkim schorzeniem, charakteryzującym się w badaniu histopatologicznym transformacją miąższu wątroby w kierunku regeneracji guzkowej [1, 2]. Zalicza się go do grupy chorób odpowiedzialnych za wewnątrzwątrobowe nadciśnienie wrotne niespowodowane przebudową marską wątroby (*non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension* – NCIPH). W niektórych krajach azjatyckich najczęstszą przyczyną NCIPH jest choroba pasożytnicza – schistosomatoza.

## Abstract

Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver is a rare disease characterized by benign and diffuse hepatic micronodular transformation without fibrous septa between the nodules. It belongs to the group of intrahepatic lesions responsible for non-cirrhotic symptomatic or clinically silent portal hypertension. It should be suspected in any patient with portal hypertension, patent large hepatic vessels and no evidence of marked fibrosis or cirrhosis on histopathological liver examination. The pathogenesis of NRH is not well known, but thrombotic or inflammatory occlusion of portal venules may be a primary cause of adaptive regenerative reaction of the liver. In each patient with NRH there is a need to exclude congenital or acquired thrombophilia and myeloproliferative or autoimmune diseases. Because of the lack of specific treatment, the management of NRH is limited to elimination of agents injuring the endothelial cells, reduction of portal hypertension and anticoagulation.

W krajach zachodnich z powodu nieznaności przyczyn NCIPH oraz dużego zróżnicowania obrazów histopatologicznych wątroby istnieje znaczne zamieszanie nomenklaturowe wokół chorób powodujących NCIPH. W piśmiennictwie oprócz członu „nadciśnienie wrotne” dodaje się najczęściej przymiotniki „idiopatyczne” bądź „łagodne”. Pierwsze określenie kładzie nacisk na fakt wykluczenia znanych czynników uszkodzenia wątroby, natomiast drugie wskazuje na łagodniejszy przebieg kliniczny NCIPH niż marskości wątroby [3].

U chorych na NRH nie stwierdza się włóknienia wątroby lub jest ono bardzo dyskretne. Cecha ta odróżnia

NRH od innych przyczyn NCIPH, takich jak idiopatyczne włóknienie okołowrotne z obecnością lub bez obecności niekompletnych przegród włóknistych (*incomplete septal cirrhosis*) [3]. W NRH nie stwierdza się również włóknistego pogrubienia warstwy wewnętrznej małych naczyń wrotnych, które jest cechą wątrobowo-wrotnego stwardnienia (*hepatoportal sclerosis*), ani najmniejszych gałązek żył wątrobowych, typowych dla zatokowego zespołu obturacyjnego (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS). Należy jednak stwierdzić, że linie podziału nie są zbyt ostre, ponieważ u tego samego pacjenta obok guzkowej regeneracji typowej dla NRH mogą pojawiać się cechy histopatologiczne powyższych nieprawidłowości. Obserwacje te sugerują, że te same lub podobne czynniki etiologiczne mogą wywoływać różne reakcje adaptacyjne ze strony wątroby.

Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby pojawia się zwykle po 60. roku życia, jednak opublikowano również przypadki tej choroby u dzieci, a nawet u płodów [3]. Szacuje się, że w krajach Europy Zachodniej NRH jest przyczyną 27%, a w Japonii 14% wszystkich przypadków NCIPH [4–6].

## Epidemiologia

Dokładne określenie występowania NRH nie jest możliwe, ponieważ u większości pacjentów nie pojawiają się objawy kliniczne nadciśnienia wrotnego. Badania autopsyjne szacują częstość występowania NRH na 0,72–2,6% [1, 2, 7]. W badaniach opierających się na histologicznej analizie materiału pozyskanego z biopsji wątroby u chorych diagnozowanych z powodu przewlekłych chorób tego narządu lub etiologicznie niejasnego nadciśnienia wrotnego NRH rozpoznano u mniej niż 1% pacjentów [8, 9]. Z danych tych wynika, że NRH jest znacznie częstszym zjawiskiem, niż powszechnie się sądzi, jednak w większości przypadków nie stanowi problemu klinicznego. Ryzyko wystąpienia NRH i być może powikłań tej choroby zwiększa się wraz z wiekiem. Na podstawie badań autopsyjnych 2500 osób wykazano, że odsetek NRH wśród zmarłych powyżej 80. roku życia wynosił 6% i był 7-krotnie większy niż wśród zmarłych do 60. roku życia [1]. Opis NRH u sześciorga rodzeństwa w trzech niespokrewnionych rodzinach wskazuje na możliwość rodzinnej występowania tych zmian [10].

## Charakterystyka histopatologiczna

Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby charakteryzuje się obecnością w całej wątrobie drobnych guzków o średnicy 1–3 mm. W rzadkich przypadkach guzki są duże, o średnicy 10–15 mm [1, 11], a zupełnie wyjątkowo pojawia się pojedynczy, duży guz [12]. Wątroba zazwyczaj jest niepowiększona, a jej powierzchnia by-

wa nierówna i granulowana, podobnie jak w przypadku marskości drobnoguzkowej [11, 13].

W badaniu mikroskopowym guzki układają się wokół przestrzeni wrotnych i nie są otoczone pierścieniem włóknistym [11, 14]. Zachowanie prawidłowej architektury wątrobowej (struktury płacikowej) oraz brak przegród łącznotkankowych jest bardzo ważnym kryterium diagnostycznym NRH. W hepatocytach często stwierdza się cechy utrudnionej produkcji/odpływu żółci (zwyrodnienie pierzaste cytoplazmy). Centralną część guzka regeneracyjnego tworzą hipertroficzne hepatocyty ułożone w 2 lub 3 warstwy. Około 40% tych komórek wykazuje cechy dysplazji [7, 11, 14]. Komórki znajdujące się na obwodzie guzka regeneracyjnego są atroficzne i przybierają także układ warstwowy. W związku z atrofią hepatocytów na obwodzie guzka obserwuje się zjawisko zagęszczenia jąder w polu widzenia mikroskopu. Naczynia zatokowe mogą być poszerzone. Duże aberracje naczyniowe są wynikiem wewnątrzwątrobowej kolateralizacji na poziomie mikrokrążenia [13, 15]. W większości przypadków żyły centralne są uciśnięte przez hipertroficzne hepatocyty. W świetle tych naczyń może znajdować się materiał skrzeplinowy. W wątrobie nie stwierdza się nacieku z komórek zapalnych [13, 14]. Warunkiem rozpoznania „czystej postaci” NRH jest nieobecność pogrubienia błony wewnętrznej żyłek wrotnych oraz poszerzenia przestrzeni wrotnych z nadmiernym rozwojem tkanki włóknistej, ograniczonej do tych przestrzeni lub wnikającej do wnętrza płacików wątrobowych. U chorych na NRH nie stwierdza się także istotnego gromadzenia włókien retikuliny w przestrzeniach okołozatokowych (barwienie solami srebra).

Należy podkreślić, że w przypadku małego bioptatu wątrobowego zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla NRH mogą być nieobecne lub obecne fragmentarycznie i łatwe do przeoczenia [15, 16]. W uzasadnionych przypadkach wykonuje się klinową biopsję wątroby w trakcie laparoskopii. Pozyskuje się wtedy znacznie większy fragment tkanki, jednak podtorebkowy miąższ wątrobowy może być mało reprezentatywny dla całego narządu [13, 17]. Największe trudności w diagnostyce różnicowej stwarza odróżnienie NRH (zwłaszcza w przypadku dominującej zmiany ogniskowej) od gruczolaka lub gruczolakowatości wątroby. W obu typach guzów występują nadmierna proliferacja hepatocytów, z tendencją do ich dyskretnej atypii cytoplazmatyczno-jądrowej. Rozwiązaniem tego problemu diagnostycznego jest pobranie biopsji wątroby także spoza guza, która u chorych na NRH wykaże obecność guzków regeneracyjnych.

### Kryteria diagnostyczne i przebieg naturalny

Większość pacjentów z NRH nie prezentuje żadnych objawów klinicznych, a aktywności enzymów wątrobowych znajdują się w zakresach wartości referencyjnych. Prawdopodobnie tylko u 11–25% chorych na NRH stwierdza się nieznaczny wzrost aktywności enzymów wątrobowych, głównie fosfatazy alkalicznej [5, 11, 18]. W odróżnieniu od marskości, funkcja wątroby w NRH jest zwykle zachowana, a obecność płynu w jamie otrzewnej lub objawy encefalopatii wątrobowej należą do rzadkości [11, 18, 19].

Należy myśleć o NRH u chorych z klinicznymi cechami nadciśnienia wrotnego (splenomegalia, żylaki przełyku, wodobrzusze), z zachowaną funkcją wątroby i bez cech jej marskości. Rozpoznanie wymaga badania histopatologicznego bioptatu wątrobowego (patrz wyżej). Ważnymi kryteriami diagnostycznymi są również:

- potwierdzenie drożnej żyły wrotnej i żył wątrobowych w badaniu dopplerowskim,
- wykluczenie przewlekłych chorób wątroby o znanej etiologii (wirusy, alkohol, zespół metaboliczny, choroby autoimmunologiczne, hemochromatoza, choroba Wilsona) oraz
- wykluczenie przewlekłego zażywania witaminy A, zawodowego kontaktu z siarczanem miedzi, chlorem winylu i solami arsenu; czasem konieczne jest oznaczanie stężenia tych związków we krwi lub w wątrobie.

Naturalny przebieg NRH jest słabo poznany. W większości przypadków choroba jest bezobjawowa, bez dynamiki zmian morfologicznych lub z bardzo powolnym ich postępowaniem. Znane są jednak przypadki, w których rozmiary i liczba guzków regeneracyjnych zwiększają się z niewiadomych przyczyn bardzo szybko [20]. Rokowanie jest niepewne w przypadku współistnienia poważnych chorób odpowiedzialnych za rozwój NRH, np. chorób mieloproliferacyjnych, genetycznie uwarunkowanej trombofilii lub kolagenozy. Nie ma też pewności, czy NRH nie należy do stanów przednowotworowych. Opisano przynajmniej 8 przypadków chorych na NRH, u których stwierdzono współistnienie raka wątrobowokomórkowego bez obecności marskości, co sugeruje rozwój raka na podłożu dysplastycznych hepatocytów w obrębie guzków regeneracyjnych [20]. Nie można jednak w sposób pewny wykluczyć odwrotnej zależności polegającej na tym, że guz nowotworowy, upośledzając ukrwienie wrotne wątroby (zakrzep), może prowadzić do rozwoju NRH [7, 21–25].

### Badania obrazujące

W ultrasonografii guzki regeneracyjne są najczęściej niewidoczne z powodu ich małych rozmiarów i izo-

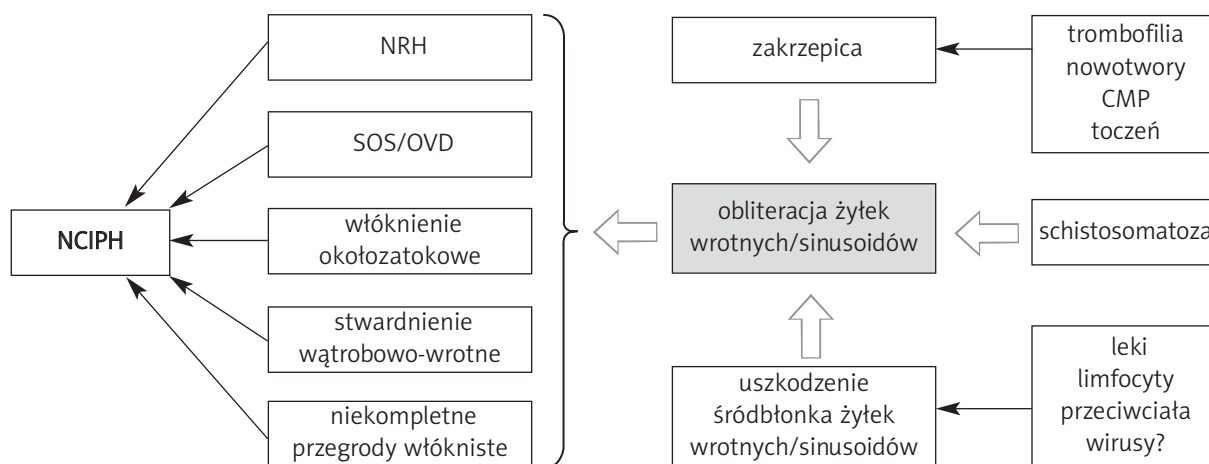
echogeniczności. Rzadziej są one hipoechogeniczne z regularną echoujemną obwódką, czym naśladują małe ogniska metastatyczne [13, 26]. Badanie dopplerowskie bywa przydatne do wykluczenia zakrzepicy w obrębie dużych naczyń żylnych [27–29].

W obrazie tomografii komputerowej guzki regeneracyjne są izodensyjne lub hipodensyjne i nie wzmacniają się wyraźnie po dożylnym podaniu kontrastu. Ta cecha odróżnia NRH od ogniskowego przerostu guzkowego (*focal nodular hyperplasia* – FNH) i gruczolaka wątrobowokomórkowego [4]. W kilku badaniach oceniających przydatność rezonansu magnetycznego stwierdzono, że guzki są hipointensywne lub izointensywne w projekcjach T2-zależnych, lecz wykazują podwyższoną intensywność sygnału w projekcjach T1-zależnych [4, 30, 31].

### Potencjalne mechanizmy i przyczyny guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby

Wiele aspektów patogenezy NRH pozostaje niewyjaśnionych. Podejrzewa się, że kluczową przyczyną tworzenia guzków regeneracyjnych jest okluzja drobnych naczyń wrotnych. Hipotezę „naczyniową” rozwoju NRH zdają się potwierdzać zarówno badania eksperymentalne na zwierzętach, jak i badania histologiczne bioptatów wątroby u ludzi. Wanless stwierdził obliterację żyłek wrotnych we wszystkich 64 przypadkach NRH, rozpoznanych w badaniu autopsyjnym [2]. Hipotezę tę potwierdzają również Nakanuma i wsp. [6], którzy odnotowali obliterację żyłek wrotnych u wszystkich 107 pacjentów z NCIPH. Ta obserwacja sugeruje, że u podłoża wszystkich przyczyn NCIPH leży wrotna wNOPATIA obliteracyjna (*portal obliterative venopathy*), która jest ważniejszą przyczyną nadciśnienia wrotnego niż guzki regeneracyjne (ucisk na gałązki żyły wrotnej). Alternatywną, lecz mniej prawdopodobną hipotezą patogenezy NRH jest pierwotne pojawienie się we krwi czynników aktywujących regenerację wątrobową, np. interleukiny 6 [32].

Do okluzji naczyń wątrobowych może dochodzić w wyniku zakrzepicy będącej konsekwencją nadkrzepliwości lub obrzęku i pobudzenia komórek endotelialnych wskutek mikrouszkodzeń śródbłonki naczyniowej przez leki lub czynniki immunologiczne (odkładanie kompleksów immunologicznych, autoprzeciwiata lub aktywowane limfocyty T) [4, 14, 33]. Kolejność zjawisk patogenetycznych prowadzących do śródwątrobowego nadciśnienia wrotnego oraz miejsce NRH wśród innych reakcji adaptacyjnych wątroby będących wyrazem okluzji żyłek wrotnych przedstawiono na ryc. 1. Spadek przepływu krwi wrotnej (w warunkach fizjologicznych stanowi on 70% ukrwienia wątroby) prowadzi do niedotlenienia i atrofii hepatocytów położonych wokół ży-



NCIPH – wewnątrzwątrobowe nadciśnienie wrotne niespowodowane przebudową marską wątroby  
 NRH – guzkowy przerost regeneracyjny wątroby  
 SOS/OVD – zespół obstrukcji naczyń zatokowych  
 CMP – choroby mieloproliferacyjne

**Ryc. 1.** Kolejność zjawisk patogenetycznych prowadzących do śródwątrobowego nadciśnienia wrotnego oraz miejsce NRH wśród reakcji adaptacyjnych wątroby będących wyrazem okluzji żyłek wrotnych

**Fig. 1.** The sequence of pathogenetic, phenomena leading to intrahepatic portal hypertension and place of NRH among liver adaptive reactions being an expression of portal venules occlusion

tek centralnych, najbardziej wrażliwych na deficyt tlenu. Jednocześnie dochodzi do kompensacyjnego przerostu i pobudzenia regeneracyjnego hepatocytów stref okołowrotnych, mniej wrażliwych na niedotlenienie [1, 11]. Regeneracja jest szczególnie aktywna w obszarach wątroby hiperperfundowanych krwią tętniczą [11]. Lokalny wzrost przepływu tętniczego może być istotnym czynnikiem w patogenezie NRH u osób z zakrzepicą żyły wrotnej lub żył wątrobowych.

Nabyta lub wrodzona nadkrzepliwość występowała u blisko 50% spośród 28 francuskich pacjentów z NRH [34]. Także osoby ze schorzeniami nowotworowymi są zagrożone rozwojem NRH, przy czym główną rolę może tu odgrywać zjawisko nadkrzepliwości wywołane przez nowotwór. Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby obserwowano wielokrotnie u pacjentów onkologicznych poddanych chemioterapii. Podejrzewa się, że uszkodzenie śródbłonna przez leki cytostatyczne odgrywa pierwszoplanową rolę w patogenezie NRH u tych chorych [21, 35, 36]. Badacze francuscy stwierdzili NRH u 8 spośród 97 pacjentów zakażonych HIV i poddanych z tego powodu terapii HAART, której składową jest lek przeciwwirusowy – didanozyna [37]. Lek ten był w przeszłości obwiniany o kryptogenne uszkodzenia wątroby i nadciśnienie płucne. Gane i wsp. [38] obserwowali regresję histologiczną NRH i normalizację aktywności en-

zymów cholestatycznych u 4 chorych po odstawieniu azatiopryny (po przeszczepie wątroby), którą stosowano średnio przez 64 mies. Istnieją także pojedyncze doniesienia o występowaniu NRH u chorych zażywających leki immunosupresyjne po przeszczepach różnych narządów i szpiku kostnego [15, 33, 39].

Uszkodzenie śródbłonna żyłek wrotnych i naczyń zatokowych przez aktywowane, autoreaktywne limfocyty T może odgrywać istotną rolę w rozwoju NRH [12]. W jednym z badań u 33% pacjentów z NRH wykazano w naczyniach zatokowych obfite nacieki zapalne z limfocytów cytotoksycznych CD8<sup>+</sup> [33]. Limfocyty te były zlokalizowane głównie w komórkach śródbłonna naczyń zatokowych, które wykazywały cechy apoptozy.

Guzkowy przerost regeneracyjny wątroby opisano w przebiegu wielu chorób, z których najczęściej wymienia się:

- choroby rozrostowe szpiku,
- choroby reumatyczne, w tym zespół Felty'ego,
- zespół nabytych niedoborów immunologicznych (AIDS),
- sarkoidozę,
- choroby autoimmunologiczne (toczeń trzewny, pierwotną marskość żółciową, chorobę trzewną, zapalenie naczyń),
- stany po transplantacji nerek lub szpiku,

- leki (azatiopryna, cytostatyki, didanozyna),
- zespół Budda-Chiariego,
- zakrzep żyły wrotnej.

Zgodnie z aktualną wiedzą u wszystkich chorych na NRH należy poszerzyć diagnostykę w kierunku trombofilii, schorzeń mieloproliferacyjnych, a także schorzeń układowych przebiegających z uszkodzeniem naczyń (zapalenia naczyń, toczeń). W diagnostyce należy także uwzględnić wątrobowe procesy zapalne, np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotną marskość żółciową wątroby oraz sarkoidozę, jeśli wynik badania histopatologicznego przemawia za tymi schorzeniami.

## Leczenie

W terapii NRH najważniejsza jest eliminacja czynnika sprawczego, o ile został on ustalony. Podstawowe znaczenie w stanach ujawnionej lub podejrzonej trombofilii ma leczenie przeciwkrzepliwie, najczęściej planowane przez całe życie pacjenta. Ważne jest także leczenie chorób współistniejących. Schemat leczenia nadciśnienia wrotnego nie różni się od tego, jaki obowiązuje w marskości wątroby. Zgodnie z nim stosuje się dietę niskosodową, leki moczopędne, a w uzasadnionych przypadkach leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne i opaskowanie żyłaków przetyku. W przypadku osób ze splenomegalią nie zaleca się wykonywania splenektomii, ponieważ zabieg ten wiąże się z ryzykiem zakrzepicy wrotnej. Przeszczep wątroby jest zarezerwowany dla pacjentów z dużym nadciśnieniem wrotnym lub zaawansowaną niewydolnością wątroby [40–43].

## Piśmiennictwo

1. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006; 44: 7-14.
2. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-97.
3. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH i wsp. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80.
4. Mahamid J, Miselevich I, Attias D i wsp. Nodular regenerative hyperplasia associated with idiopathic thrombocytopenic purpura in a young girl: a case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 251-5.
5. Naber AH, Van Haelst U, Yap SH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients. *J Hepatol* 1991; 12: 94-9.
6. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996; 28: 195-204.
7. Nakanuma Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: retrospective survey in autopsy series. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 460-5.
8. Colina F, Alberti N, Solis JA, Martinez-Tello FJ. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver (DNRH). A clinicopathologic study of 24 cases. *Liver* 1989; 9: 253-65.
9. Elariny HA, Mizrahi SS, Hayes DH, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a controversial indication for orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1994; 7: 309-13.
10. Dumortier J, Boillot O, Chevallier M, et al. Familial occurrence of nodular regenerative hyperplasia of the liver: a report on three families. *Gut* 1999; 45: 289-94.
11. Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. *Am J Hematol* 2004; 75: 225-30.
12. Wang HM, Lo GH, Hsu PI i wsp. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *J Chin Med Assoc* 2008; 7: 523-7.
13. Biecker E, Trebicka J, Fischer HP i wsp. Portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia in a patient with celiac disease. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 395-8.
14. Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003; 42: 251-64.
15. O'Brien K, Hussain N, Warady BA i wsp. Nodular regenerative hyperplasia and severe portal hypertension in cystinosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 387-94.
16. Seiderer J, Zech CJ, Diebold J i wsp. Nodular regenerative hyperplasia: a reversible entity associated with azathioprine therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 553-5.
17. Trauner M, Stepan KM, Resch M i wsp. Diagnostic problems in nodular regenerative hyperplasia (nodular transformation) of the liver. Review of the literature and report of two cases. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 187-94.
18. Buchel O, Roskams T, Van Damme B i wsp. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip necrosis due to hyperhomocysteinaemia. *Gut* 2005; 54: 1021-3.
19. Seoane Urgorri A, Galeras Sadurni JA, Coll Estrada S i wsp. Ascites as the sole clinical manifestation in a patient with nodular regenerative hyperplasia. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 297-9.
20. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: possible pathogenetic relationship. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 879-84.
21. Kataoka TR, Tsukamoto Y, Kanazawa N i wsp. Concomitant hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with nodular regenerative hyperplasia. *Pathol Int* 2006; 56: 279-82.
22. Kobayashi S, Saito K, Nakanuma Y. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hepatocellular carcinoma. An autopsy study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 155-9.
23. Stromeyer FW, Ishak KG. Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver. A clinicopathologic study of 30 cases. *Hum Pathol* 1981; 12: 60-71.
24. Russmann S, Zimmermann A, Krähenbühl S i wsp. Venocclusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 287-90.
25. Thung SN, Gerber MA. Enzyme pattern and marker antigens in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Cancer* 1981; 47: 1796-9.

26. Clouet M, Boulay I, Boudiaf M i wsp. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999; 24: 258-61.
27. Grattagliano A, Rapaccini GL, Caturelli E i wsp. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: ultrasonographic appearance and echo-guided bioptic diagnosis. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 349-53.
28. Wanless IR. Noncirrhotic portal hypertension: recent concepts. *Prog Liver Dis* 1996; 14: 265-78.
29. Shim SG, Sohn JH, Lee JW i wsp. A case of nodular regenerative hyperplasia of liver that mimicked primary biliary cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 313-8.
30. Rha SE, Lee MG, Lee YS i wsp. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in Budd-Chiari syndrome: CT and MR features. *Abdom Imaging* 2000; 25: 255-8.
31. Horita T, Tsutsumi A, Takeda T i wsp. Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 193-6.
32. Maione D, Di Carlo E, Li W i wsp. Coexpression of IL-6 and soluble IL-6R causes nodular regenerative hyperplasia and adenomas of the liver. *EMBO J* 1998; 17: 5588-97.
33. Ziolkowski M, Poirel H, Kountchou GN i wsp. Intrahepatic CD8+ T cells in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hum Pathol* 2004; 35: 1241-51.
34. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH i wsp. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80.
35. González-Alegre MT, Guerra-Vales JM, Martínez-González i wsp. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and Hodgkin's disease: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 358-60.
36. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y i wsp. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int* 2007; 27: 938-43.
37. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V i wsp. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 187-92.
38. Gane E, Portmann B, Saxena R i wsp. Nodular regenerative hyperplasia of the liver graft after liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 88-94.
39. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS i wsp. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11: 627-34.
40. Krishna M, Keaveny AP, Genco PV i wsp. Clinicopathological review of 18 cases of liver allografts lost due to bile duct necrosis. *Transplant Proc* 2005; 37: 2221-3.
41. Radowski JS, Chojnacki KA, Moritz MJ i wsp. Results of liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia. *Am Surg* 2000; 66: 1067-70.
42. Loinaz C, Colina F, Musella M i wsp. Orthotopic liver transplantation in 4 patients with portal hypertension and non-cirrhotic nodular liver. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1787-94.
43. Dumortier J, Bizollon T, Scoazec JY i wsp. Orthotopic liver transplantation for idiopathic portal hypertension: indications and outcome. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 417-22.