

Submitted: 04.02.2015

Accepted: 21.04.2015

## Limfadenopatia węzłów chłonnych wątrobowych u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby

### Perihepatic lymphadenopathy in children with chronic viral hepatitis

Dagmar Schreiber-Dietrich<sup>1,2</sup>, Margret Pohl<sup>3</sup>, Xin-Wu Cui<sup>1</sup>,  
Barbara Braden<sup>4</sup>, Christoph F. Dietrich<sup>1,2</sup>, Liliana Chiorean<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Innere Medizin 2, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Germany

<sup>2</sup> Medizinische Klinik II, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

<sup>3</sup> Zentrum der Kinderheilkunde Abteilung für Kindergastroenterologie und Mukoviszidose, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

<sup>4</sup> Translational Gastroenterology Unit, Oxford University Hospitals, Headley Way, Oxford, UK

<sup>5</sup> Département d'imagerie médicale, Clinique des Cévennes, Annonay, France

Correspondence: Prof. Christoph F. Dietrich, MD, PhD, Innere Medizin 2, Caritas Krankenhaus, Uhlandstr. 7, D-97980 Bad Mergentheim, Germany, tel.: 49 7931 58 2201, fax: 49 7931 58 2290, e-mail: christoph.dietrich@ckbm.de

DOI: 10.15557/JoU.2015.0012

#### Słowa kluczowe

ultrasonografia,  
limfadenopatia,  
przewlekłe zapalenie  
wątroby, wnęka  
wątroby, dzieci

#### Streszczenie

**Cel:** Celem pracy była ocena występowania powiększonych węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. **Pacjenci i metoda:** Objętość całkowitą węzłów chłonnych wątrobowych zbadano u 49 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (38 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, 11 z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C; 31 chłopców, 18 dziewcząt; wiek pacjentów od 1 do 17 lat) oraz u zdrowych dzieci stanowiących grupę kontrolną (25 chłopców, 26 dziewcząt; wiek od 4 do 16 lat) za pomocą ultrasonografii jamy brzusznej, zgodnie z poprzednim opisem dotyczącym dorosłych pacjentów. **Wyniki:** Poprawną wizualizację wnęki wątroby uzyskano u 46/49 (94%) dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby oraz u 46/51 (90%) zdrowych dzieci z grupy kontrolnej. Wśród tych pacjentów powiększone węzły chłonne wątrobowe (o wymiarze podłużnym >14 mm) wykryto u 32/46 (70%) pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby oraz 5/46 (11%) zdrowych dzieci z grupy kontrolnej. Objętość całkowita węzłów chłonnych wątrobowych (średnia ± SD) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby wynosiła 1,0 ± 1,2 ml (0,1–5,4 ml), natomiast w grupie kontrolnej 0,1 ± 0,1 ml (0,0–0,4 ml) (p < 0,05). Na podstawie maksymalnej średnicy węzłów chłonnych wynoszącej >14 mm zidentyfikowano pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby z czułością 70% i swoistością 89%. **Wnioski:** Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej pozwala na wykrycie węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego nie tylko u osób dorosłych, ale również u dzieci. U dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby występują znacznie powiększone węzły chłonne wątrobowe w porównaniu z grupą kontrolną. W związku z tym ocena ultrasonograficzna powiększenia węzłów chłonnych wątroby może stanowić nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne do badań przesiewowych dzieci w kierunku przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby.

**Key words**

ultrasonography,  
lymphadenopathy,  
chronic hepatitis,  
liver hilum,  
pediatric

**Abstract**

**Objective.** To assess whether lymph node enlargement in the hepatoduodenal ligament occurs in children with chronic viral hepatitis B and C in comparison to healthy controls. **Subject and methods.** In 49 patients with chronic viral hepatitis (38 with chronic hepatitis B, 11 with chronic hepatitis C, 31 male, 18 female; age range 1 to 17 years), and in 51 healthy controls (25 male, 26 female; age range 4 to 16 years), the total perihepatic lymph node volume was assessed using transabdominal ultrasonography as previously described in adult patients. **Results.** Adequate visualization of the liver hilum was achieved in 46/49 (94%) pediatric patients with chronic viral hepatitis and in 46/51 (90%) pediatric healthy controls. In patients with adequate liver hilum visualization, enlarged perihepatic lymph nodes (longitudinal diameter >14 mm) were detected in 32/46 (70%) patients with chronic viral hepatitis and in 5/46 (11%) healthy controls. The total perihepatic lymph nodes volume [mean  $\pm$  SD] was  $1.0 \pm 1.2$  mL (0.1–5.4 mL) in patients with chronic viral hepatitis and  $0.1 \pm 0.1$  mL (0.0–0.4 mL) in healthy controls ( $p < 0.05$ ). A maximal lymph node diameter >14 mm identified patients with chronic viral hepatitis with 70% sensitivity and 89% specificity. **Conclusion.** Transabdominal ultrasound can detect lymph nodes within the hepatoduodenal ligament not only in adults but also in children. Paediatric patients with chronic viral hepatitis have significantly enlarged perihepatic lymph nodes compared to controls. Therefore, sonographic assessment of perihepatic lymphadenopathy might be a non-invasive diagnostic tool to screen paediatric patients for chronic viral hepatitis.

**Wstęp**

Wartość kliniczna badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej w wykrywaniu węzłów chłonnych wątrobowych u dorosłych pacjentów jest dobrze znana<sup>(1–6)</sup>. Prawidłowe lub powiększone węzły chłonne wewnątrz wątroby można uwidocznąć za pomocą USG między żyłą główną dolną a żyłą wrotną, tuż obok prawej tętnicy nerkowej<sup>(7)</sup>. Ponieważ procesy zapalne w narządach często powodują przerost miejscowych węzłów chłonnych<sup>(8–11)</sup>, u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą wątroby obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Powiększone węzły chłonne wątrobowe wykryto u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu B<sup>(2,12)</sup>, przewlekłym WZW typu C<sup>(4,13–16)</sup>, pierwotną marskością żółciową wątroby<sup>(6,17)</sup> oraz pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych<sup>(18)</sup>. Istnieje związek pomiędzy całkowitą objętością węzłów chłonnych wątrobowych a wiremiami i cechami histologicznymi wątroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C<sup>(4,19)</sup>. Zmienia się to w miarę stopniowej normalizacji, zgodnie z odpowiednią na leczenie przeciwwirusowe oraz poprawą obrazu histologicznego wątroby<sup>(16)</sup>. Objętość węzłów chłonnych odzwierciedla postęp choroby u pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby<sup>(6)</sup>. U osób z limfadenopatią wątrobową o nieznanym podłożu należy wykluczyć nowotwory złośliwe.

W badaniach wykazano, że poprawne uwidocznienie w badaniu ultrasonograficznym wewnątrz wątroby jest możliwe u ponad 90% dorosłych pacjentów, co pozwala na nieinwazyjną ocenę węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego<sup>(4,16)</sup>. Skuteczność zastosowanej metody potwierdzono w badaniach pośmiertnych, u osób zdrowych oraz u pacjentów z zapalną chorobą wątroby<sup>(4,5)</sup>. Ponadto poprawność lokalizacji i oceny wielkości węzłów chłonnych wątrobowych za pomocą USG potwierdzono u pacjentów poddanych planowemu zabiegowi jamy brzusznej.

**Introduction**

The clinical value of transabdominal ultrasound (TUS) in the detection of perihepatic lymph nodes (LNs) in adult patients is well established<sup>(1–6)</sup>. Normal or enlarged LNs in the liver hilum can be identified by TUS between the inferior vena cava and the portal vein, just next to the right renal artery<sup>(7)</sup>. Since inflammatory processes in organs frequently lead to hyperplasia of regional LNs<sup>(8–11)</sup>, LN enlargement within the hepatoduodenal ligament is present in patients with acute or chronic liver disease. Enlarged perihepatic LNs have been detected in patients with chronic viral hepatitis B (CHB)<sup>(2,12)</sup>, chronic viral hepatitis C (CHC)<sup>(4,13–16)</sup>, primary biliary cirrhosis<sup>(6,17)</sup> and primary sclerosing cholangitis<sup>(18)</sup>. The total perihepatic LN volume (LNV) is associated with viremia and liver histology in adult patients with CHC<sup>(4,19)</sup>. It changes with progressive normalization according to the antiviral response and the liver histology improvement<sup>(16)</sup>. The LNV reflects progression of disease in primary biliary cirrhosis<sup>(6)</sup>. In patients with perihepatic lymphadenopathy of unknown origin malignant diseases have to be ruled out.

Previous studies reported that adequate sonographic visualization of the liver hilum can be achieved in more than 90% of adult patients and LNs in the hepatoduodenal ligament can noninvasively be assessed<sup>(4,16)</sup>. The method used has been validated in postmortem examinations, healthy subjects and patients with inflammatory liver disease<sup>(4,5)</sup>. Furthermore, validation for correct sonographic detection of perihepatic LNs (location and size) was obtained in patients undergoing elective abdominal surgery. The predicted size by TUS revealed a high correlation with the anatomical size which was assessed after excision of the LNs ( $r = 0.94$  for examination during autopsy)<sup>(4)</sup>. The reproducibility of the method

Szacowana w badaniu USG wielkość węzłów chłonnych w znacznym stopniu korelowała z wielkością anatomiczną, którą oceniono po wycięciu węzłów chłonnych ( $r = 0,94$  dla badania w trakcie sekcji zwłok)<sup>(4)</sup>. Zbadano również odtwarzalność metody podczas wielokrotnych badań USG węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego u 10 zdrowych osób, które przeprowadzono przez 7 kolejnych dni. Średni współczynnik zmienności dla poszczególnych badań objętości węzłów chłonnych wynosił 12%<sup>(4)</sup>.

Zgodnie z doniesieniami, u zdrowych dzieci w badaniu USG jamy brzusznej rzadko wykrywano małe węzły chłonne zlokalizowane wokół żyły wrotnej, największa ich średnica wynosiła do 10 mm<sup>(20)</sup>. Wciąż niewiele wiadomo na temat wyników badań dotyczących USG jamy brzusznej u dzieci z przewlekłym WZW, choć zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C są najczęstszymi przyczynami przewlekłego WZW i marskości wątroby u starszych dzieci pochodzących z Europy<sup>(21–28)</sup>. W przeciwieństwie do dorosłych pacjentów nie prowadzono systematycznych badań dotyczących powiększenia węzłów chłonnych żyły wrotnej u dzieci z przewlekłym WZW w porównaniu z osobami zdrowymi.

W związku z tym w prezentowanym, prospektywnym badaniu z grupą kontrolną badano wykrywalność i wielkość węzłów chłonnych (wyrażoną jako ich objętość) w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u dzieci z przewlekłym WZW typu B i C, jak również u dzieci zdrowych, stanowiących grupę kontrolną.

## Pacjenci i metody

### Pacjenci i grupa kontrolna

Do badania wstępnie zakwalifikowano 49 osób z przewlekłym WZW, zgodnie z kolejnością zgłaszania się do poradni gastroenterologicznej, oraz 51 dzieci stanowiących grupę kontrolną. Dane epidemiologiczne podsumowano w tabeli 1.

Kryteria włączenia do badania to rozpoznanie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C na podstawie wykrycia RNA wirusa w reakcji łańcuchowej polimerazy przez ponad 6 miesięcy lub rozpoznanie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B na podstawie wykrycia DNA wirusa w drodze reakcji łańcuchowej reakcji polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją przez ponad 6 miesięcy.

Inne możliwe przyczyny powiększonych węzłów chłonnych wątrobowych (np. ostre zapalenie wątroby, autoimmunologiczną chorobę wątroby, w tym pierwotną marskość żółciową, dziedziczne schorzenia wątroby lub choroby nowotworowe) wykluczono na podstawie odpowiednich badań klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych, jak opisano w poprzedniej pracy<sup>(4)</sup>.

U żadnego dziecka z grupy kontrolnej nie stwierdzono żadnych dolegliwości, wyniki badań wątroby były w granicach normy, natomiast przewlekłe schorzenia wątroby (zakaźne,

was also previously investigated by our team by repeated TUS examinations of the LNs in the hepatoduodenal ligament in 10 healthy subjects for 7 consecutive days. The mean coefficient of variation for intraindividual assessment of LNV was 12%<sup>(4)</sup>.

In healthy children, TUS has been reported to occasionally detect small LNs around the portal vein, with the largest diameter up to 10 mm<sup>(20)</sup>. Still little is known about TUS findings in children with chronic viral hepatitis (CVH), even if hepatitis B and C viral infections are the most common causes of CVH and liver cirrhosis in older children in Europe<sup>(21–28)</sup>. In contrast to adult patients, portal lymphadenopathy has not been systematically examined in children with CVH in comparison to healthy controls (HC).

In the present, prospective, controlled study, therefore, we investigated detection rate and size of LNs (expressed as LNV) within the hepatoduodenal ligament in children with CHB and CHC, and healthy subjects serving as controls.

## Patients and methods

### Patients and controls

49 consecutive pediatric patients with CVH attending our gastroenterology outpatient clinic and 51 HC were primarily enrolled into the present study. The epidemiological data are summarized in Table 1.

Inclusion criteria were the diagnosis of CHC viral infection based on the consistent detection of serum hepatitis C virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction assay for more than 6 months or the diagnosis of CHB viral infection based on the detection of serum hepatitis B virus DNA by reverse transcription-polymerase chain reaction assay for more than 6 months.

Other possible causes of perihepatic LN enlargement (e.g. acute hepatitis, autoimmune liver disease, including primary biliary cirrhosis, hereditary liver disease, and malignant diseases) were excluded by appropriate clinical, laboratory, and imaging investigations as recently described<sup>(4)</sup>.

All HC had no complaints, liver function tests were within the normal range and chronic liver diseases (infectious, metabolic, toxic, autoimmune, and hereditary) were excluded by appropriate biochemical and serological tests.

Institutional board approval for the study and informed consent from parents/legal tutors were obtained in all patients and HC.

metaboliczne, toksyczne, autoimmunologiczne i dziecięce) wykluczono na podstawie odpowiednich badań biochemicznych i serologicznych.

Otrzymano zgodę odpowiednich instytucji oraz świadomą zgodę wszystkich pacjentów i dzieci z grupy kontrolnej lub ich prawnych opiekunów na udział w badaniu.

## Metody

### Wykrywanie węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego za pomocą USG jamy brzusznej

Podobnie jak w poprzednim badaniu, przeprowadzonym z udziałem osób dorosłych, ustalono liczbę oraz wielkość [średnicę długą (a) i krótką (b)] wszystkich wykrywalnych węzłów chłonnych wątrobowych u wszystkich pacjentów i w grupie kontrolnej<sup>(1)</sup>. Objętość poszczególnych węzłów limfatycznych obliczono dla (obrotowej) elipsoidy [objętość =  $(a/2) \times (b/2)^2 \times (4/3) \times \pi$ ]<sup>(1,2,16)</sup>. Następnie zsumowano

## Methods

### Detection of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament by transabdominal sonography

In all patients and HC the number and size [the long (a) and the short (b) diameters] of all detectable perihepatic LNs were determined as previously described for adult patients<sup>(1)</sup>. The individual LN volume was calculated assuming a (rotating) ellipsoid [volume =  $(a/2) \times (b/2)^2 \times (4/3) \times \pi$ ]<sup>(1,2,16)</sup>. The volume of all individual LNs within the hepatoduodenal ligament were subsequently summarized and expressed as total perihepatic lymph node volume (LNV).

Perihepatic LNs of all patients and controls were assessed by the same experienced investigator (CFD), who was blinded to patients' data at time of examination. All US examinations were performed with a 3.5 MHz probe using high resolution B-mode scanner (Siemens Elegra, Siemens, Erlangen, Germany or Acuson Sequoia, Siemens, Erlangen, Germany).

| Cechy  | Przewlekłe WZW     | Grupa kontrolna |
|--|--------------------|-----------------|
| Dane demograficzne   |                    |                 |
| Liczba (mężczyźni/kobiety)   | 49 (31/18)         | 51 (25/26)      |
| Średnia wieku (lata)*  | 12 ± 3,8 (1–17)    | 12 ± 2,8 (4–16) |
| Dane biochemiczne*   |                    |                 |
| Aminotransferaza alaninowa (U/l)   | 30 ± 24,3 (10–152) | -               |
| Aminotransferaza asparaginianowa (U/l)   | 15,9 ± 8,8 (5–53)  | -               |
| γ-glutamylotranspeptydaza (U/l)  | 12,7 ± 5,2 (6–30)  | -               |
| Bilirubina (mg/dl)   | 0,5 ± 0,4 (0,1–2)  | -               |
| Dane serologiczne  |                    |                 |
| HBV-DNA dodatni  | 38/49 (77,5%)      | 0/51 (0%)       |
| HCV-RNA dodatni  | 11/49 (22,5%)      | 0/51 (0%)       |
| HBV-DNA – DNA wirusa zapalenia wątroby typu B; HCV-RNA – RNA wirusa zapalenia wątroby typu C<br>* Średnia ± SD (zakres). |                    |                 |

**Tab. 1.** Demograficzny, biochemiczny i serologiczny profil pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) oraz osób zdrowych z grupy kontrolnej

| Characteristics  | CVH                | HC              |
|--|--------------------|-----------------|
| Demography   |                    |                 |
| No (M/F)   | 49 (31/18)         | 51 (25/26)      |
| Mean age (yr)*   | 12 ± 3.8 (1–17)    | 12 ± 2.8 (4–16) |
| Biochemistry*  |                    |                 |
| Alanine aminotransferase (U/L)   | 30 ± 24.3 (10–152) | -               |
| Aspartate aminotransferase (U/L)   | 15.9 ± 8.8 (5–53)  | -               |
| γ-Glutamyl transpeptidase (U/L)  | 12.7 ± 5.2 (6–30)  | -               |
| Bilirubin (mg/dL)  | 0.5 ± 0.4 (0.1–2)  | -               |
| Serology   |                    |                 |
| HBV-DNA positive   | 38/49 (77.5%)      | 0/51 (0%)       |
| HCV-RNA positive   | 11/49 (22.5%)      | 0/51 (0%)       |
| Abbreviations: HBV-DNA, hepatitis B virus DNA; HCV-RNA, hepatitis C virus RNA.<br>* Mean ± SD (range). |                    |                 |

**Tab. 1.** Demographic, Biochemical, and Serological Profile of Patients with Chronic Virus Hepatitis (CVH) and Healthy Controls (HC)

objętości poszczególnych węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego i wyrażono jako całkowitą objętość węzłów chłonnych wątrobowych.

Węzły chłonne wszystkich pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej zostały ocenione przez tego samego doświadczanego badacza, który w momencie prowadzenia badań nie miał wiedzy na temat danych pacjentów. Wszystkie badania USG przeprowadzono z zastosowaniem sondy 3,5 MHz ze skanerem B-mode o wysokiej rozdzielczości (Siemens Elegra, Siemens, Erlangen, Germany or Acuson Sequoia, Siemens, Erlangen, Niemcy). Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami<sup>(29)</sup>, potwierdzenie ultrasonograficzne rozpoznania dotyczącego węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego jest możliwe jedynie wtedy, gdy ich wielkość przekracza 5 mm. W związku z tym do badań zaklasyfikowano tylko węzły chłonne o wielkości co najmniej 5 mm. Limfadenopatię zdefiniowano jako średnicę podłużną węzła chłonnego wynoszącą >14 mm, wartość uznaną za najlepszą wartość odcięcia w analizie ROC.

### Laboratoryjne badania serologiczne i molekularne

Badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (drugie pokolenie), antygenowi powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B oraz przeciwciał przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności 1 i 2 przeprowadzono przy zastosowaniu dostępnych na rynku testów immunoenzymatycznych.

### Analiza statystyczna

Dane demograficzne, kliniczne i ultrasonograficzne pacjentów wyrażono jako średnią  $\pm$  SD. W celu porównania objętości węzłów chłonnych u pacjentów z przewlekłym WZW typu B lub C oraz dzieci z grupy kontrolnej wykorzystano test t-Studenta. Sprawdzono rozkład zmiennych i był on prawidłowy. W celu porównania wartości procentowych dla uwidocznionej wnęki wątroby, wykrywalnych węzłów chłonnych wnękowych oraz limfadenopatii węzłów chłonnych wątrobowych u pacjentów z przewlekłym WZW typu B lub C oraz dzieci z grupy kontrolnej wykorzystano test chi-kwadrat (za poziomu istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ ). Węzły chłonne o długości powyżej 14 mm uznano za patologicznie powiększone.

### Wyniki

W badaniach wzięło udział 49 pacjentów z przewlekłym WZW oraz 51 dzieci stanowiących grupę kontrolną. Dane kliniczne, biochemiczne i serologiczne przedstawiono w tabeli 1. Nawet małe dzieci, poniżej 4. roku życia, dobrze tolerowały badanie USG, bez konieczności stosowania sedacji.

A sonographically definite diagnosis of LNs in the hepatoduodenal ligament is possible only if the size is more than 5 mm, as previously reported<sup>(29)</sup>; therefore we included only LNs of 5 mm or more in size. Lymphadenopathy was defined as a longitudinal LN diameter >14 mm, value found to be the best cut-off by receiver operator curve analysis.

### Serological and molecular laboratory tests

Testing for anti-hepatitis C virus antibodies (2<sup>nd</sup> generation), hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibodies or anti-human immunodeficiency virus antibodies 1 and 2 were performed using commercially available enzyme-linked immunosorbent assays.

### Statistical analysis

Demographic, clinical and sonographic characteristics of patients were expressed as mean SD. Students *t* test was used to compare the LN volume between CVH/CHB/CHC and HC. The distribution of the variables was checked and the variables were normally distributed. Chi-square test was applied to compare the percentage of visible liver hilum, detectable hilar LNs and perihepatic lymphadenopathy between CVH/CHB/CHC and HC ( $p < 0.05$  was judged to be statistically significant). LNs with more than 14 mm in length were considered pathologically enlarged.

### Results

In the present study, we investigated 49 consecutive patients with CVH and 51 HC. The clinical, biochemical, and serological characteristics of patients are summarized in Table 1. Even young children <4 years tolerated the ultrasound investigation of the liver hilum well without sedation.

Adequate visualization of the liver hilum was obtained in 46/49 (94%) CVH patients, and in 46/51 (90%) HC. In subjects with adequate visualization of the liver hilum, LNs within the hepatoduodenal ligament were detectable in all 46/46 (100%) patients with CVH, and in 41/46 (89%) of the HC. Representative examples for sonographic visualization of LNs within the hepatoduodenal ligament are shown in Fig. 1 A, B. Lymphadenopathy, defined as >14 mm in the longitudinal diameter was detectable in 32/46 patients with CVH, and in 5/46 HC. Values for sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy for sonographically detection of enlarged LNs within the hepatoduodenal ligament in CVH patients were of 70%, 89%, 86%, 75%, and 79%, respectively.

The total perihepatic LN volume (LNV) was calculated in each subject as sum of each detected LN volume. The mean LNV was  $1.0 \pm 1.2$  mL (0.1–5.4 mL) in patients

Odpowiednie uwidocznienie wnęki wątroby uzyskano u 46/49 (94%) pacjentów z przewlekłym WZW oraz 46/51 (90%) dzieci z grupy kontrolnej. Spośród dzieci, u których uzyskano odpowiednie uwidocznienie wnęki wątroby, węzły chłonne w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego były wykrywalne u wszystkich 46 (100%) pacjentów z przewlekłym WZW oraz u 41/46 (89%) dzieci z grupy kontrolnej. Reprezentatywne przykłady uwidocznienia ultrasonograficznego węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego przedstawiono na ryc. 1 A, B. Limfadenopatia, określona jako podłużna średnica węzła chłonnego wynosząca >14 mm, była wykrywalna u 32/46 pacjentów z przewlekłym WZW oraz 5/46 dzieci z grupy kontrolnej. Wartości dotyczące czułości, swoistości, wartości predykcyjnych dodatnich i ujemnych oraz dokładności wykrywania ultrasonograficznego powiększonych węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u pacjentów z przewlekłym WZW wynosiły odpowiednio 70%, 89%, 86%, 75% i 79%.

Objętość całkowitą węzłów chłonnych wątroby obliczono dla każdego uczestnika badania jako sumę objętości poszczególnych węzłów chłonnych. Średnia objętość węzłów chłonnych wynosiła  $1,0 \pm 1,2$  ml (0,1–5,4 ml) u pacjentów z przewlekłym WZW oraz  $0,1 \pm 0,1$  ml (0,0–0,4 ml) w grupie kontrolnej. U pacjentów z przewlekłym WZW typu B średnia objętość węzłów chłonnych wynosiła  $0,87 \pm 1,19$  ml (0,08–5,41 ml), natomiast u pacjentów z WZW typu C  $1,43 \pm 1,19$  ml (0,06–3,28 ml). W przypadku pacjentów z przewlekłym WZW średnie wartości objętości całkowitej były większe niż u zdrowych dzieci ( $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w objętości węzłów chłonnych między pacjentami z przewlekłym WZW typu B, a pacjentami z przewlekłym WZW typu C ( $p = 0,23$ ). W tabeli 2 przedstawiono wyniki badań ultrasonograficznych pacjentów z przewlekłym WZW oraz dzieci z grupy kontrolnej.

### Analiza węzłów chłonnych wątroby u dzieci zdrowych

Odpowiednie uwidocznienie ultrasonograficzne wnęki wątroby oraz więzadła wątrobowo-dwunastniczego uzyskano u 46/51 zdrowych dzieci. Zobrazowanie węzłów chłonnych było możliwe u 41 zdrowych dzieci. Średnia liczba ( $\pm$ SD) wykrytych węzłów chłonnych wyniosła  $1,43 \pm 0,80$  (0–4). Wymiary największego wykrytego węzła chłonnego to  $17 \times 5$  mm (0,2 ml). Żadne zdrowe dziecko nie miało więcej niż dwa wykrywalne węzły chłonne w obrębie części grzbietowej lub brzusznej więzadła wątrobowo-dwunastniczego.

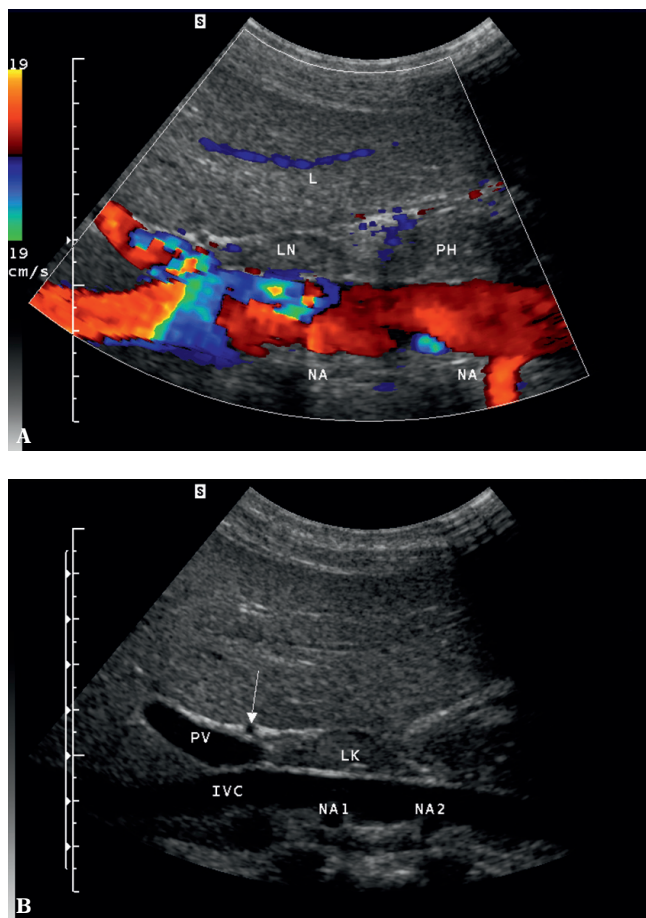
### Analiza węzłów chłonnych wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW typu B

Spośród 49 pacjentów z przewlekłym WZW 38 miało WZW typu B. Odpowiednie uwidocznienie ultrasonograficzne wnęki wątroby oraz więzadła wątrobowo-dwunastniczego uzyskano u 36/38 (95%) pacjentów z przewlekłym WZW typu B. W tej grupie węzły chłonne wątrobowe były

and  $0.1 \pm 0.1$  mL (0.0–0.4 mL) in controls. In patients with CHB, mean LNV was  $0.87 \pm 1.19$  mL (0.08–5.41 mL), while in patients with CHC it was  $1.43 \pm 1.19$  mL (0.06–3.28 mL). In patients with CVH, the mean total volume values were significantly higher than in healthy subjects ( $p < 0.05$ ). The LNV in CHB and CHC patients did not differ significantly ( $p = 0.23$ ). Table 2 presents the sonographic findings in patients with CVH and HC.

### Perihepatic lymph node analysis in healthy subjects

An adequate visualization of the liver hilum and adequate sonographic visualization of the hepatoduodenal ligament was achieved in 46/51 healthy subjects. In 41 healthy subjects, LNs were depictable. Mean ( $\pm$ SD) number of



**Ryc. 1.** Obraz węzłów chłonnych wątrobowych w USG jamy brzusznej (LN lub NK) u pacjenta z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [tryb B-mode (A) oraz kolorowy doppler (B)]. Widoczne są również: wątroba (L), głowa trzustki (PH), żyła wrotna (PV) oraz tętnice nerkowe (RA, NA1, NA2). Strzałka: tętnica wątrobowa

**Fig. 1.** Transabdominal image of perihepatic lymph nodes (LN or LK) in a patient with chronic viral hepatitis C [conventional B-mode (A) and Colour Doppler imaging (B)]. Liver (L), pancreatic head (PH), portal vein (PV), and renal arteries (RA, NA1, NA2) are also indicated. Arrow: hepatic artery

wykrywalne u 36/36 (100%) pacjentów. Wymiary największego wykrytego węzła chłonnego to 35 × 14 mm (3,6 ml). Największa liczba węzłów chłonnych wykrytych u jednego pacjenta w obrębie części grzbietowej lub brzusznej więzadła wątrobowo-dwunastniczego wynosiła 7. Limfadenopatię węzłów chłonnych wątroby stwierdzono u 25/36 (69%) pacjentów z przewlekłym WZW typu B. Objętość całkowita węzłów chłonnych wątrobowych wynosiła 0,87 ± 1,19 ml (0,08–5,41 ml). Wartości dotyczące czułości, swoistości, wartości predykcyjnych dodatnich i ujemnych oraz dokładności wykrywania ultrasonograficznego powiększonych węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u pacjentów z przewlekłym WZW typu B wynosiły odpowiednio 69%, 89%, 83%, 79% i 80%.

### Analiza węzłów chłonnych wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW typu C

Spośród 49 pacjentów z przewlekłym WZW 11 miało przewlekłe zapalenie wątroby typu C. Odpowiednie uwidocznienie ultrasonograficzne wnęki wątroby oraz więzadła wątrobowo-dwunastniczego uzyskano u 10/11 (91%) pacjentów z przewlekłym WZW typu C. W tej grupie węzły chłonne wątrobowe były wykrywalne u 10/10 (100%) pacjentów. Wymiary największego wykrytego węzła chłonnego to 32 × 10 mm (1,7 ml). Największa liczba węzłów chłonnych wykrytych u jednego pacjenta na poziomie więzadła wątrobowo-dwunastniczego wynosiła 7. Limfadenopatię węzłów chłonnych wątroby stwierdzono u 7/10 (70%) pacjentów z przewlekłym WZW typu C. Objętość całkowita węzłów chłonnych wątrobowych wynosiła 1,43 ± 1,19 ml (0,06–3,28 ml). Wartości dotyczące czułości, swoistości, wartości predykcyjnych dodatnich i ujemnych oraz dokładności wykrywania ultrasonograficznego powiększonych węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego

detected LNs was 1.43 ± 0.80 (0–4). The largest size of detected LNs was 17 × 5 mm (0.2 mL). No healthy person has had more than two detectable LNs in the ventral and dorsal hepatoduodenal ligament, respectively.

### Lymph node analysis in patients with chronic virus hepatitis B

Of the 49 patients with CVH, 38 patients had CHB. In 36/38 (95%) of the CHB patients, adequate visualization of the liver hilum and adequate sonographic visualization of the hepatoduodenal ligament was achieved. In 36/36 (100%) of patients with CHB and adequate visualization of the liver hilum, perihepatic LNs were detectable. The largest size of the detected LNs was 35 × 14 mm (3.6 mL). The largest number of detected LNs in the ventral and dorsal hepatoduodenal ligament was  $n = 7$  in one patient. Perihepatic lymphadenopathy was found in 25/36 (69%) CHB patients. The total perihepatic LN volume was 0.87 ± 1.19 mL (0.08–5.41 mL). Values for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for sonographically detection of enlarged LNs within the hepatoduodenal ligament in CHB patients were of 69%, 89%, 83%, 79%, and 80%, respectively.

### Lymph node analysis in patients with chronic virus hepatitis C

Of the 49 patients with CVH, 11 patients had CHC. In 10/11 (91%) of the CHC patients, adequate visualization of the liver hilum and adequate sonographic visualization of the hepatoduodenal ligament was achieved. In 10/10 (100%) of patients with CHC and adequate

|                       | Widoczna wnęka wątroby | Wykrywalne węzły chłonne wnękowe | Liczba wykrytych węzłów chłonnych wnękowych* | Limfadenopatia wątroby   | Objętość całkowita węzłów chłonnych (ml)*  |
|-----------------------|------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--|
| Grupa kontrolna       | 46/51 (90%)            | 41/46 (89%)                      | 1,3 ± 0,9 [0–4]                              | 5/46 (11%)               | 0,1 ± 0,1 ml (0,0–0,4 ml)                  |
| Przewlekłe WZW        | 46/49 (94%)            | 46/46 (100%)                     | 3,1 ± 1,8 [1–7]                              | 32/46 (70%) <sup>§</sup> | 1,0 ± 1,2 ml (0,1–5,4 ml) <sup>§</sup>     |
| Przewlekłe WZW typu B | 36/38 (95%)            | 36/36 (100%)                     | 2,9 ± 1,7 [1–7]                              | 25/36 (69%) <sup>§</sup> | 0,87 ± 1,19 ml (0,08–5,41 ml) <sup>§</sup> |
| Przewlekłe WZW typu C | 10/11 (91%)            | 10/10 (100%)                     | 3,7 ± 2,2 [1–7]                              | 7/10 (70%) <sup>§</sup>  | 1,43 ± 1,19 ml (0,06–3,28 ml) <sup>§</sup> |

\* Średnia ± SD (zakres); <sup>§</sup> statystycznie istotna różnica względem grupy kontrolnej; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

**Tab. 2.** Wyniki badania USG przeprowadzonego u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C oraz u dzieci zdrowych z grupy kontrolnej

|                           | Liver Hilum Visible | Hilar LNs Detectable | No. of Hilar LNs Detected* | Perihepatic Lymphadenopathy | Total LNs Volume (mL)*                     |
|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| Healthy controls          | 46/51 (90%)         | 41/46 (89%)          | 1.3 ± 0.9 [0–4]            | 5/46 (11%)                  | 0.1 ± 0.1 mL (0.0–0.4 mL)                  |
| Chronic virus hepatitis   | 46/49 (94%)         | 46/46 (100%)         | 3.1 ± 1.8 [1–7]            | 32/46 (70%) <sup>§</sup>    | 1.0 ± 1.2 mL (0.1–5.4 mL) <sup>§</sup>     |
| Chronic virus hepatitis B | 36/38 (95%)         | 36/36 (100%)         | 2.9 ± 1.7 [1–7]            | 25/36 (69%) <sup>§</sup>    | 0.87 ± 1.19 mL (0.08–5.41 mL) <sup>§</sup> |
| Chronic virus hepatitis C | 10/11 (91%)         | 10/10 (100%)         | 3.7 ± 2.2 [1–7]            | 7/10 (70%) <sup>§</sup>     | 1.43 ± 1.19 mL (0.06–3.28 mL) <sup>§</sup> |

\* Mean ± SD (range); <sup>§</sup> statistically different from healthy control.

**Tab. 2.** Sonographic findings in children with chronic hepatitis B and C and in healthy controls

u pacjentów z przewlekłym WZW typu C wynosiły odpowiednio 70%, 89%, 58%, 93% i 86%.

### Analiza węzłów chłonnych wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW typu B i C

Odpowiednie uwidocznienie ultrasonograficzne wnęki wątroby oraz więzadła wątrobowo-dwunastniczego uzyskano u 46/49 (94%) pacjentów z przewlekłym WZW (typu B i C). Węzły chłonne wątrobowe były wykrywalne u wszystkich pacjentów z odpowiednim uwidocznieniem wnęki wątroby. Wymiary największego wykrytego węzła chłonnego to  $35 \times 14$  mm (3,6 ml) (u pacjenta z przewlekłym WZW typu B). Największa liczba węzłów chłonnych wykrytych na poziomie więzadła wątrobowo-dwunastniczego wynosiła 7 (u jednego pacjenta z przewlekłym WZW typu B i jednego pacjenta z przewlekłym WZW typu C). Limfadenopatię węzłów chłonnych wątrobowych stwierdzono u 32/46 (70%) pacjentów z przewlekłym WZW oraz odpowiednim uwidocznieniem wnęki wątroby i u jedynie 5/46 (11%) zdrowych dzieci z grupy kontrolnej, u których uzyskano odpowiednie uwidocznienie wnęki wątroby. Objętość całkowita węzłów chłonnych wątrobowych u pacjentów z przewlekłym WZW wynosiła  $1,0 \pm 1,2$  ml (0,1–5,4 ml). Wartości dotyczące czułości, swoistości, wartości predykcyjnych dodatnich i ujemnych oraz dokładności wykrywania ultrasonograficznego powiększonych węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u pacjentów z przewlekłym WZW wynosiły odpowiednio 70%, 89%, 86%, 75% i 79%.

### Dyskusja

Badania prowadzone z udziałem osób dorosłych wykazały, że badanie USG jamy brzusznej pozwala na dokładne uwidocznienie nie tylko powiększonych, ale również prawidłowych pod względem wielkości węzłów chłonnych wątrobowych położonych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u osób zdrowych oraz u pacjentów z zakaźnymi, autoimmunologicznymi lub nowotworowymi chorobami wątroby. Skuteczność zastosowanej metody ultrasonograficznej w ocenie objętości całkowitej węzłów chłonnych wątrobowych została potwierdzona u pacjentów poddawanych planowemu zabiegowi oraz w badaniach pośmiertnych<sup>(4)</sup>. Nigdy jednak dokładnie nie oceniono znaczenia diagnostycznego wykrywalnej w badaniu USG limfadenopatii węzłów wątrobowych u dzieci z przewlekłym WZW. Co więcej, jedynie Toppet i wsp. dokonali oceny skuteczności wykrywania węzłów chłonnych wątrobowych na podstawie USG u zdrowych dzieci. Otrzymane przez nich wyniki wykazały, że u zdrowych dzieci w badaniu USG jamy brzusznej można niekiedy wykrywać niewielkie węzły chłonne zlokalizowane dookoła żyły wrotnej, przy czym największa średnica węzła chłonnego wynosiła od 7 do 10 mm<sup>(20)</sup>. Dane uzyskane w prezentowanym badaniu potwierdzają, że za pomocą USG jamy brzusznej można bez trudu wykryć węzły chłonne w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u zdrowych dzieci oraz u dzieci z przewlekłym WZW.

visualization of the liver hilum, perihepatic LNs were detectable. The largest size of the detected LN was  $32 \times 10$  mm (1.7 mL). The largest number of detected LNs at the level of the hepatoduodenal ligament was 7 in one patient. Perihepatic lymphadenopathy was found in 7/10 CHC patients (70%). The total perihepatic LN volume was  $1.43 \pm 1.19$  mL (0.06–3.28 mL). Values for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for sonographically detection of enlarged LNs within the hepatoduodenal ligament in CHC patients were of 70%, 89%, 58%, 93%, and 86%, respectively.

### Lymph node analysis in patients with chronic virus hepatitis B and C

An adequate visualization of the liver hilum and adequate sonographic visualization of the hepatoduodenal ligament was achieved in 46/49 (94%) patients with CVH (CHB and CHC). In all patients with adequate liver hilum visualization, perihepatic LNs were detectable. The largest size of the detected LNs was  $35 \times 14$  mm (3.6 mL) seen in a patient with CHB. The largest number of detected LNs at the level of the hepatoduodenal ligament was  $n = 7$  (one patient with CHB, and one patient with CHC). In 32/46 (70%) patients with CVH and adequate visualization of the liver hilum perihepatic lymphadenopathy was found, whereas only 5/46 (11%) of the HC with adequate liver hilum visualization revealed lymphadenopathy. Total lymph node volume in CVH patients was  $1.0 \pm 1.2$  mL (0.1–5.4 mL). Values for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy for sonographically detection of enlarged LNs within the hepatoduodenal ligament in CVH patients were of 70%, 89%, 86%, 75%, and 79%, respectively.

### Discussion

Studies in adults have proved that TUS technology enables accurate visualization, not only of enlarged, but also of normally sized perihepatic LNs within the hepatoduodenal ligament in healthy subjects as well as in patients with infectious, autoimmune, or neoplastic liver disease. The sonographic method in assessing the total perihepatic LN volume has been validated by TUS studies in patients undergoing elective surgery, and by postmortem examinations<sup>(4)</sup>. However, the diagnostic importance of sonographically detectable perihepatic lymphadenopathy in pediatric patients with CVH has never been systematically evaluated. Even more, sonographically detection of perihepatic LNs in healthy children has previously been evaluated only by Toppet *et al.* The results of their study showed that in healthy children, TUS can occasionally detect small LNs around the portal vein, with the largest diameter of 7 to 10 mm<sup>(20)</sup>. The data of the present study confirm that LNs within the hepatoduodenal ligament can readily be detected by TUS in healthy children and in children suffering from CVH.



## Analiza węzłów chłonnych u dzieci zdrowych

Zakres prawidłowej wielkości węzłów chłonnych zlokalizowanych we wnące wątroby u osób dorosłych określa się często jako podłużną średnicę węzła chłonnego wynoszącą do 19 mm<sup>(4,6,16,30,31)</sup>. W prezentowanym badaniu obliczono czułość i swoistość wartości odcięcia wynoszącej 10–17 mm oraz stwierdzono na podstawie analizy ROC, że najlepszą wartością odcięcia jest 14 mm. W związku z tym za patologicznie powiększone węzły chłonne uznano jedynie takie, których średnica podłużna wynosi więcej niż 14 mm. W niniejszym badaniu uwidocznienie węzłów chłonnych prawidłowej wielkości zlokalizowanych we wnące wątroby było możliwe u 89% zdrowych dzieci.

## Analiza węzłów chłonnych u pacjentów z przewlekłym WZW typu B i C – porównanie

Podobnie jak w przypadku osób dorosłych, odnotowano istotne różnice w objętości węzłów chłonnych między dziećmi chorymi, a osobami z grupy kontrolnej, przy czym nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy dziećmi z WZW typu B, a tymi z WZW typu C. Dane te są zgodne z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa<sup>(4,6)</sup>. Powiększenie węzłów chłonnych wątrobowych może być predyktorem ciężkiego stanu zapalnego, z marskością lub bez niej, co zostało już opisane w odniesieniu do osób dorosłych<sup>(4)</sup>. Ponadto w badaniach u dorosłych z przewlekłym WZW typu C wykazano, że istnieje związek pomiędzy ustaloną na podstawie USG objętością całkowitą węzłów chłonnych wątrobowych a cechami histologicznymi wątroby wynikającymi z obciążenia wirusowego<sup>(4,16,19,32)</sup>. W kolejnych badaniach należy sprawdzić, czy skuteczna terapia przeciwwirusowa może spowodować również zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych wątrobowych, przy jednoczesnej poprawie cech histologicznych.

## Mechanizm

Mechanizm powiększenia węzłów chłonnych żyły wrotnej w przebiegu przewlekłego WZW typu C nie jest znany, jednak wydaje się mieć związek z replikacją wirusów oraz odpowiedzią zapalną układu immunologicznego gospodarza. Kolejnym mechanizmem może być rekrutacja zakażonych wirusem HCV limfocytów i/lub makrofagów do węzłów chłonnych, do których sphywa chłonka<sup>(32)</sup>. Zheng i wsp. w swoich najnowszych badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach wykazali, że do węzłów chłonnych żyły wrotnej i pnia trzewnego sphywa chłonka z wątroby. Ponadto zaobserwowali, że węzły chłonne, do których sphywa chłonka z wątroby indukują swoistą dla wirusa zapalenia wątroby typu B odpowiedź immunologiczną powodującą eliminację tego wirusa<sup>(33)</sup>.

W prezentowanym badaniu nie brali udziału pacjenci z ciężkim nadciśnieniem wrotnym, dlatego wydaje się mało prawdopodobne, że zaburzenie sphywu żylnego chłonki do węzłów chłonnych wątrobowych ma istotne znaczenie w powiększeniu węzłów chłonnych. Można również wykluczyć obrzęk limfatyczny jako możliwą przyczynę

## Lymph node analysis in healthy subjects

The range of normal sized LNs in the liver hilum is often defined for adults as longitudinal LN diameter up to 19 mm<sup>(4,6,16,30,31)</sup>. In this study, we calculated the sensitivity and specificity of cut-off 10–17 mm, and found by receiver operator curve analysis that 14 mm is the best cut-off. Therefore, we have considered pathologically enlarged only LNs with a longitudinal diameter of more than 14 mm. In this report, normal sized LNs could be visualized in the liver hilum of healthy children in 89% of the cases.

## Lymph node analysis in patients with chronic virus hepatitis B and C in comparison

As shown for adults we found a significant difference in lymph node volume between affected children compared to HC, with no significant difference between children suffering chronic viral hepatitis B and C. These data are in accordance with the literature<sup>(4,6)</sup>. Enlargement of these perihepatic LNs could be predictive for the presence of severe inflammatory activity, with and without cirrhosis, as for adults already published<sup>(4)</sup>. Also, studies in adults with CHC have shown that the total perihepatic LN volume, sonographically determined, is related to liver histology and viral load<sup>(4,16,19,32)</sup>. Further studies should investigate whether successful antiviral therapy may result in a decline of perihepatic LN size together with histological improvement.

## Mechanism

The mechanism of portal lymphadenopathy with CHC is unknown, but appears to be related to viral replication and the immune-mediated inflammatory response of the host. Recruitment of HCV-infected lymphocytes and/or macrophages into the draining LNs may be another contributing mechanism<sup>(32)</sup>. Zheng *et al.* demonstrated in a recent experimental study that portal and celiac LNs are draining the mouse liver. Also, their study brought evidence that the liver-draining LNs induce an anti-HBV-specific immune response responsible for HBV clearance<sup>(33)</sup>.

Because in the present study, no patients with severe portal hypertension were enrolled, impaired venous drainage of the perihepatic LNs appears unlikely as a relevant component of the LN enlargement. Lymphedema as a possible cause of perihepatic lymphadenopathy can be excluded, since lymphatic drainage of the liver is hepatofugal and most likely not influenced by architectural changes of the liver parenchyma<sup>(4)</sup>.

## The advantages of ultrasound (in general)

TUS is an important tool in the diagnosis and follow-up of large populations of patients, due to its favourable cost,

limfadenopatii węzłów wątrobowych, gdyż spływ chłonki z wątroby ma charakter hepatofugalny i najprawdopodobniej nie wynika ze zmian architektoniki miąższu wątroby<sup>(4)</sup>.

## Zalety USG (ogólne)

USG jamy brzusznej jest ważnym narzędziem w diagnostyce i obserwacji dużych populacji pacjentów ze względu na niski koszt, dostępność, elastyczność, możliwość przeprowadzenia badania w czasie rzeczywistym oraz łatwość w obsłudze<sup>(34)</sup>. Technika ta wyróżnia się wśród metod obrazowania najwyższą rozdzielnością czasowo-przestrzenną, dzięki czemu uznaje się ją za metodę pierwszego wyboru w badaniu węzłów chłonnych<sup>(29,34)</sup>. Badanie USG węzłów chłonnych ma znaczenie w wykrywaniu zmian patologicznych w niemal wszystkich obszarach ciała, w tym w obrębie jamy brzusznej<sup>(35,36)</sup>. Obecnie wykrywalność węzłów chłonnych za pomocą USG jest ograniczona do węzłów o wielkości co najmniej 5–10 mm<sup>(29)</sup>. Urządzenie USG umożliwia wykrycie węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego u ludzi zdrowych<sup>(31)</sup>. W badaniach przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych wykazano, że węzły chłonne są wykrywalne w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u niemal wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW typu B<sup>(12,13,32)</sup> i C<sup>(4,16,32,37–39)</sup>. W prezentowanym badaniu węzły chłonne więzadła wątrobowo-dwunastniczego wykryto u wszystkich dzieci z przewlekłym WZW, u których uzyskano odpowiednio uwidocznienie wnęki wątroby. Ponadto u dorosłych pacjentów objętość węzłów chłonnych jest związana z wiremiami oraz cechami histologicznymi wątroby i może być predyktorem ciężkiego procesu zapalnego<sup>(4,39)</sup>. USG jamy brzusznej będące techniką nieinwazyjną może być swobodnie wykorzystywane do wielokrotnych badań kontrolnych u dzieci z przewlekłym WZW<sup>(1)</sup>. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Pediatricznej, Hepatologii i Żywienia (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) dotyczące leczenia dzieci z przewlekłym WZW typu B<sup>(22)</sup> zalecają obserwację ultrasonograficzną w kierunku raka wątrobowokomórkowego co 6–12 miesięcy (w zależności od stopnia zwłóknienia)<sup>(40,41)</sup>, zatem ocena ultrasonograficzna węzłów chłonnych wątrobowych zyska jeszcze większe znaczenie, jeśli dane wykażą korelację z postępowaniem choroby.

Węzły chłonne wątrobowe można również obserwować za pomocą tomografii komputerowej (TK), zapewniającej doskonałą rozdzielczość przestrzenną, umożliwiającą pomiar węzłów<sup>(42,43)</sup>. Istnieją jednak pewne ograniczenia. W przypadku stosowania skanowania TK długość krótkiej osi węzła chłonnego musi wynosić co najmniej 15 mm, aby można go było uznać za patologicznie powiększony i mierzalny. Węzły chłonne, których długość krótkiej osi wynosi co najmniej 10 mm, ale mniej niż 15 mm mogą być zmienione patologicznie, jednak nie uznaje się ich za mierzalne<sup>(44–46)</sup>. Ponadto w obrazowaniu przekrojowym dochodzi do zafałszowania pomiarów średnicy w osi długiej i krótkiej węzłów chłonnych z uwagi na zmienność orientacji węzłów chłonnych<sup>(47)</sup>. Należy również wspomnieć o narażeniu na promieniowanie, którego należy w miarę możliwości unikać u dzieci.

availability, flexibility, real-time examination, and user friendliness<sup>(34)</sup>. It stands out as the imaging method with highest temporal and spatial resolution, reasons why it is regarded as the first method of choice to evaluate LNs<sup>(29,34)</sup>. Ultrasound evaluation of LNs is an important method to detect pathological changes in nearly all body areas including the abdomen<sup>(35,36)</sup>. The currently possible LN detection rate by ultrasound is limited by a minimal required LN size which is between 5–10 mm<sup>(29)</sup>. Ultrasound equipment may detect LNs in the hepatoduodenal ligament in healthy subjects<sup>(31)</sup>. LNs are detectable within the hepatoduodenal ligament in almost all patients with CHB<sup>(12,13,32)</sup> and CHC<sup>(4,16,32,37–39)</sup> as shown by adult studies. In our study, LNs within the hepatoduodenal ligament have been detected in all paediatric patients with CVH and adequate liver hilum visualization. Also, in adults, LNs volume is related to liver histology and viremia, and may be predictive for the presence of severe inflammatory activity<sup>(4,39)</sup>. TUS, being a non-invasive technique, may be freely used for repeated follow-up examinations in children with CVH<sup>(1)</sup>. Since European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPHAGAN) guidelines for management of children with CHB<sup>(22)</sup> recommend hepatocellular carcinoma surveillance with liver ultrasound every 6–12 months (depending on the stage of fibrosis)<sup>(40,41)</sup>, sonographically assessment of perihepatic LNs would be of even more great value if data would report correlations with disease progression.

Perihepatic LNs can also be observed on computed tomography (CT) scans, which offer an excellent spatial resolution for measuring LNs<sup>(42,43)</sup>. Still, there are limitations. To be considered pathologically enlarged and measurable, a LN must be at least 15 mm in short axis when assessed by CT scan. LNs that are at least 10 mm but less than 15 mm in short axis may be pathologic but are considered non-measurable<sup>(44–46)</sup>. Also, on cross-sectional imaging, measurements of long-axis and short-axis LNs diameters are distorted because of variable nodal orientation<sup>(47)</sup>. There is also the amount of radiation exposure, which should be avoided as much as possible in children.

## The advantages of ultrasound compared to MRI

Magnetic resonance imaging (MRI) can depict the locations of enlarged LNs relative to adjacent bile ducts or vascular structures, providing better contrast between LNs and the adjacent tissues than does sonography or CT<sup>(48–51)</sup>. MRI depicts perihepatic LNs in most patients with CHC. LN number, size, and hyperintensity have been demonstrated to be related to the activity of CHC, but not to the results of liver function tests<sup>(49)</sup>. Still, MRI is not widely available and it is expensive. In addition, it needs more time for the examination reason why most of the examinations require patient sedation. This can be an impediment in pediatric age group.

## Zalety badania USG w porównaniu z rezonansem magnetycznym (MRI)

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) umożliwia opisanie lokalizacji powiększonych węzłów chłonnych względem przylegających przewodów żółciowych lub naczyń, co pozwala na uzyskanie lepszego kontrastu pomiędzy węzłami chłonnymi i sąsiednimi tkankami w porównaniu z badaniem ultrasonograficznym lub TK<sup>(48-51)</sup>. Za pomocą badania MRI można zobrazować węzły chłonne wątrobowe u większości pacjentów z przewlekłym WZW typu C. Wykazano, że liczba, wielkość i hiperintensywność węzłów chłonnych ma związek z przewlekłym WZW typu C, ale nie z wynikami badań czynności wątroby<sup>(49)</sup>. Jednak badanie MRI nie jest powszechnie dostępne, a jego koszt jest stosunkowo wysoki. Ponadto wymaga więcej czasu, zatem w większości przypadków konieczne jest zastosowanie sedacji, co może stanowić przeszkodę w badaniu dzieci.

## Przegląd piśmiennictwa (USG)

Istnieją nieliczne publikacje dotyczące oceny ultrasonograficznej węzłów chłonnych wątrobowych u dzieci. Toppet i wsp. dokonali oceny USG węzłów chłonnych wątrobowych u 58 dzieci z ostrym WZW typu A oraz u 68 dzieci z grupy kontrolnej. U zdrowych dzieci niekiedy obserwowano małe węzły chłonne, umiejscowione dookoła żyły wrotnej, a maksymalna długość średnicy węzła chłonnego wynosiła 7 do 10 mm<sup>(20)</sup>.

Pozostałe badania dotyczące limfadenopatii węzłów chłonnych wątrobowych przeprowadzono z udziałem osób dorosłych. Ierna i wsp. prowadzili badania z udziałem 1222 pacjentów z zastosowaniem USG jamy brzusznej i stwierdzili limfadenopatię węzłów chłonnych wątrobowych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u 184 badanych (15,1%). Wśród tych 184 pacjentów pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-HCV miało 142 (77,1%), natomiast wśród pozostałych 1038 jedynie (u których nie stwierdzono limfadenopatii węzłów chłonnych wątrobowych) jedynie 6 (0,005%)<sup>(52)</sup>.

Braden i wsp. dokonali oceny węzłów chłonnych wątrobowych u 40 pacjentów ze stężeniem transaminaz w osoczu >500 U/l, bez stwierdzonych chorób wątroby, i porównali wyniki badania ultrasonograficznego z wynikami 263 pacjentów z rozpoznaną chorobą wątroby oraz 49 zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono limfadenopatii węzłów chłonnych wątrobowych u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej, rozpoznano ją u 94% pacjentów z ostrym WZW, 86% pacjentów z przewlekłym WZW, 90% pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, natomiast nie wykryto jej też u żadnego pacjenta z toksycznym uszkodzeniem wątroby<sup>(1)</sup>.

Dietrich i wsp. zbadali 59 pacjentów z przewlekłym WZW typu C, ocenili objętość całkowitą węzłów wątrobowych przy zastosowaniu USG jamy brzusznej przed rozpoczęciem leczenia przeciwwirusowego, po jego zakończeniu oraz po 6-miesięcznym okresie obserwacji. Po zakończeniu

## Review of the literature (ultrasound)

Publications on sonographic evaluation of perihepatic lymph nodes in the paediatric population are limited. Toppet *et al.*, sonographically assessed perihepatic LNs in 58 pediatric patients with acute hepatitis A and in 68 controls. Small LNs were occasionally seen in normal subjects, located around the portal vein and their largest diameter was 7 to 10 mm<sup>(20)</sup>.

Other studies investigating perihepatic lymphadenopathy were conducted in adults: Ierna *et al.* examined 1222 subjects by TUS and perihepatic lymphadenopathy at the hepatoduodenal ligament was found in 184 subjects (15.1%). Of these 184 subjects, 142 were positive for anti-HCV (77.1%), while only six of 1038 subjects (0.005%) in whom perihepatic lymphadenopathy was not detected were anti-HCV-positive<sup>(52)</sup>.

Braden *et al.* assessed the total perihepatic LN volume in 40 consecutive patients with transaminases >500 U/L without known liver disease and compared the results with the US findings in 263 patients with known liver disease and also 49 healthy patients. Perihepatic lymphadenopathy was found in none of the HC, in 94% of patients with acute viral hepatitis, in 86% of patients with chronic viral hepatitis, in 90% of autoimmune disease but in none of the patients with toxic liver damage<sup>(1)</sup>.

Dietrich *et al.* examined 59 patients with chronic viral hepatitis C, and the total perihepatic LN volume (LNV) was assessed using TUS before the initiation of antiviral treatment, at the end of treatment, and at the end of a 6-month follow-up period. At the end of follow-up, they found a significantly smaller LNV in patients with a sustained virologic response than in patients who failed to respond to treatment ( $0.5 \pm 0.3$  mL versus  $2.0 \pm 1.2$  mL;  $p < 0.0001$ ). In the group of sustained virologic responders, the decline of LNs was associated with an improvement in liver histology<sup>(16)</sup>.

Nakanishi *et al.* investigated the relationship between the pathology of chronic liver diseases and the common hepatic arterial LNs using an ultrasonographic diagnostic system. They designated a LN index by multiplying the long and short LN diameters. The results of their study showed that LN appearance rate and LN index were significantly higher in the patients with hepatitis C, primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis than in the healthy subjects. Also, LN index was significantly correlated with values for alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, with increase of the portal pressure, and with response to interferon therapy in patients with chronic viral hepatitis C<sup>(53)</sup>.

Kuo *et al.* evaluated the clinical significance of sonographically enlarged LNs in the hepatoduodenal ligament in 600 outpatients categorized in 4 groups using viral markers (nonviral, CHB, CHC, and CHB and CHC). The incidence of detectable LNs in both the CHB group and the CHC group was significantly increased (56.9% and

obserwacji znacznie mniejszą objętość węzłów chłonnych stwierdzono u pacjentów z utrzymaną odpowiedzią wirusologiczną niż u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (odpowiednio  $0,5 \pm 0,3$  ml i  $2,0 \pm 1,2$  ml;  $p < 0,0001$ ). W grupie z utrzymaną odpowiedzią wirusologiczną zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych wynikało z poprawy cech histologicznych wątroby<sup>(16)</sup>.

Nakanishi i wsp. badali związek pomiędzy patologią chorób wątroby a węzłami tętnicy wątrobowej wspólnej, stosując w tym celu diagnostykę USG. Wyznaczyli wskaźnik węzłów chłonnych przez pomnożenie średnicy długiej i krótkiej węzłów chłonnych. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że współczynnik występowania węzłów chłonnych i wskaźnik węzłów chłonnych były znacznie wyższe u pacjentów z WZW typu C, pierwotną marskością żółciową wątroby oraz autoimmunologicznym zapaleniem wątroby niż u osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Istotną korelację stwierdzono również pomiędzy wskaźnikiem węzłów chłonnych a wartościami stężenia aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej, przy zwiększonym ciśnieniu wrotnym, oraz odpowiedzią na leczenie interferonem u pacjentów z przewlekłym WZW typu C<sup>(53)</sup>.

Kuo i wsp. dokonali oceny istotności klinicznej stwierdzonego w badaniu ultrasonograficznym powiększenia węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego u 600 pacjentów ambulatoryjnych zaklasyfikowanych do 4 grup na podstawie markerów wirusowych (bez wirusa, przewlekłe WZW typu B, przewlekłe WZW typu C, oraz przewlekłe WZW typu B i C). Częstość występowania wykrywalnych węzłów chłonnych była znacznie wyższa u pacjentów z przewlekłym WZW typu B i osób z przewlekłym WZW typu C (odpowiednio 56,9% i 69,4%; w obu przypadkach  $p < 0,001$ ) niż w grupie bezwirusowej, przy czym częstość ta nie była zależna od stężenia aminotransferazy. Jedynym istotnym parametrem przy porównaniu grupy wirusowej i bezwirusowej ( $p < 0,05$ ) była szerokość węzłów chłonnych. Jeśli do przewidywania zakażenia HBV lub HCV stosowano szerokość powyżej 5 mm, współczynnik predykcji wyników dodatnich wynosił 88%, natomiast swoistość 89%<sup>(54)</sup>.

Hikita i wsp. dokonali trwającej 6 miesięcy oceny ultrasonograficznej 846 pacjentów z przewlekłym WZW typu C w zakresie występowania powiększonych węzłów chłonnych wątrobowych (określonych jako węzły chłonne o średnicy w osi podłużnej wynoszącej 10 mm) oraz wystąpienia raka wątroby. Badacze doszli do wniosku, że ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego było niższe u pacjentów z powiększonymi węzłami chłonnymi wątrobowymi niż u pacjentów, u których nie stwierdzono powiększenia wątrobowych węzłów chłonnych. Ich wyniki mogą dostarczyć nowych informacji dotyczących rozwoju raka wątroby. W związku z tym potrzebne są dalsze badania<sup>(55)</sup>.

## Wnioski

Podsumowując, USG jamy brzusznej umożliwia wykrycie węzłów chłonnych w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego nie tylko u osób dorosłych, ale również u dzieci.

69,4%, respectively; both  $p < 0,001$ ) compared with the nonviral group, and this rate was independent of aminotransferase levels. Nodal width was the only significant parameter when viral and nonviral groups were compared ( $p < 0,05$ ). If a width of more than 5 mm was used to predict HBV or HCV infection, the positive predictive rate was 88% and the specificity was 89%<sup>(54)</sup>.

Hikita *et al.* evaluated by TUS 846 CHC patients during a six months period regarding presence of perihepatic LNs enlargement (defined as LN with the long axis diameter of more than 10 mm) as well as development of hepatic carcinoma. They concluded that patients with perihepatic LN enlargement had a lower risk of development of hepatocarcinoma than those without perihepatic LN enlargement. Their results may provide new insights regarding hepatocarcinogenesis. In this regard further studies are needed<sup>(55)</sup>.

## Summary

In conclusion, TUS can detect LNs within the hepatoduodenal ligament not only in adults but also in children. Patients with CVH have significantly enlarged perihepatic LNs compared to controls. Therefore, sonographic assessment of perihepatic lymphadenopathy might be a non-invasive diagnostic tool to screen paediatric patients for CVH.

## Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

## Acknowledgement

*The authors are grateful to Bad Mergentheimer Leberzentrum e.V. supporting Dr. Xin-Wu Cui.*

Pacjenci z przewlekłym WZW mają znacznie powiększone węzły chłonne wątrobowe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. W związku z tym badanie ultrasonograficzne węzłów chłonnych wątroby może stanowić nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne służące do badań przesiewowych dzieci w kierunku przewlekłego WZW.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Podziękowania

*Autorzy pragną wyrazić podziękowania Bad Mergentheimer Leberzentrum za wsparcie Dr. Xin-Wu Cui.*

### Piśmiennictwo / References

1. Braden B, Faust D, Ignee A, Schreiber D, Hirche T, Dietrich CF: Clinical relevance of perihepatic lymphadenopathy in acute and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 931–936.
2. Dietrich CF, Zeuzem S: [Sonographic detection of perihepatic lymph nodes: technique and clinical value]. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 141–151.
3. Cui XW, Jenssen C, Saftoiu A, Ignee A, Dietrich CF: New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4850–4860.
4. Dietrich CF, Lee JH, Herrmann G, Teuber G, Roth WK, Caspary WF *et al.*: Enlargement of perihepatic lymph nodes in relation to liver histology and viremia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 467–472.
5. Dietrich CF, Gottschalk R, Herrmann G, Caspary WF, Zeuzem S: [Sonographic detection of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 1269–1274.
6. Dietrich CF, Leuschner MS, Zeuzem S, Herrmann G, Sarrazin C, Caspary WF *et al.*: Peri-hepatic lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis reflects progression of the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 747–753.
7. Barreiros AP, Chiorean L, Braden B, Dietrich CF: Ultrasound in Rare Diffuse Liver Disease. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1247–1256.
8. Vassallo P, Edel G, Roos N, Naguib A, Peters PE: In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. *Invest Radiol* 1993; 28: 698–705.
9. Tschammler A, Gunzer U, Reinhart E, Hohmann D, Feller AC, Muller W *et al.*: [The diagnostic assessment of enlarged lymph nodes by the qualitative and semiquantitative evaluation of lymph node perfusion with color-coded duplex sonography]. *Rofo* 1991; 154: 414–418.
10. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE: Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 1992; 183: 215–220.
11. Barreiros AP, Braden B, Schieferstein-Knauer C, Ignee A, Dietrich CF: Characteristics of intestinal tuberculosis in ultrasonographic techniques. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1224–1231.
12. Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Rhee PL, Kim JJ *et al.*: Clinical significance of enlarged perihepatic lymph nodes in chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 329–332.
13. Soresi M, Bonfissuto G, Sesti R, Riili A, Di Giovanni G, Carroccio A *et al.*: Perihepatic lymph nodes and antiviral response in chronic HCV-associated hepatitis. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 711–717.
14. Neri S, Ierna D, Mauceri B, Abate G, Cilio D, Bordonaro F *et al.*: Can ultrasonographic findings of perihepatic lymphadenopathy promote investigations to detect possible presence of virus C infection in non-symptomatic subjects? *Hepatol Res* 2003; 27: 124–128.
15. Wedemeyer H, Ockenga J, Frank H, Tillmann HL, Schuler A, Caselitz M *et al.*: Perihepatic lymphadenopathy: a marker of response to interferon alpha in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1062–1068.
16. Dietrich CF, Stryjek-Kaminska D, Teuber G, Lee JH, Caspary WF, Zeuzem S: Perihepatic lymph nodes as a marker of antiviral response in patients with chronic hepatitis C infection. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 699–704.
17. Lyttkens K, Prytz H, Forsberg L, Hederstrom E, Hagerstrand I: Ultrasound, hepatic lymph nodes and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992; 15: 136–139.
18. Hirche TO, Russler J, Braden B, Schuessler G, Zeuzem S, Wehrmann T *et al.*: Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 586–594.
19. Muller P, Renou C, Harafa A, Jouve E, Kaplanski G, Ville E *et al.*: Lymph node enlargement within the hepatoduodenal ligament in patients with chronic hepatitis C reflects the immunological cellular response of the host. *J Hepatol* 2003; 39: 807–813.
20. Toppet V, Souayah H, Delplace O, Alard S, Moreau J, Levy J *et al.*: Lymph node enlargement as a sign of acute hepatitis A in children. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 249–252.
21. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM: Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 2012; 57: 885–896.
22. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F *et al.*: Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59: 814–829.
23. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F *et al.*: Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556–562.
24. D'Agata ID, Balistreri WF: Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 1999; 20: 376–390.
25. Seeff LB: The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 1): 89–99.
26. Seeff LB: Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S35–S46.
27. Chen DS: From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262: 369–370.
28. Tahir A, Malik FR, Ahmad I, Akhtar P: Aetiological factors of chronic liver disease in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011; 23: 12–14.
29. Cui XW, Hocke M, Jenssen C, Ignee A, Klein S, Schreiber-Dietrich D *et al.*: Conventional ultrasound for lymph node evaluation, update 2013. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 212–221.

30. Dietrich CF, Viel K, Braden B, Caspary WF, Zeuzem S: [Mediastinal lymphadenopathy: an extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C?]. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 143–152.
31. Metreweli C, Ward SC: Ultrasound demonstration of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament ('Daisy Chain nodes') in normal subjects. *Clin Radiol* 1995; 50: 99–101.
32. Cassani F, Valentini P, Cataleta M, Manotti P, Francesconi R, Giostra F *et al.*: Ultrasound-detected abdominal lymphadenopathy in chronic hepatitis C: high frequency and relationship with viremia. *J Hepatol* 1997; 26: 479–483.
33. Zheng M, Yu J, Tian Z: Characterization of the liver-draining lymph nodes in mice and their role in mounting regional immunity to HBV. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 143–150.
34. Gilja OH, Hatlebakk JG, Odegaard S, Berstad A, Viola I, Giertsen C *et al.*: Advanced imaging and visualization in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1408–1421.
35. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann NM *et al.*: The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med* 2012; 33: 33–59.
36. Dietrich CF, Hocke M, Jansen C: [Ultrasound for abdominal lymphadenopathy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1001–1018.
37. Cassani F, Zoli M, Baffoni L, Cordiani MR, Brunori A, Bianchi FB *et al.*: Prevalence and significance of abdominal lymphadenopathy in patients with chronic liver disease: an ultrasound study. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 42–46.
38. Neri S, Bruno CM, D'Angelo G, Russo S: Peripancreatic lymphadenopathy and extrahepatic immunological manifestations in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 665–667.
39. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni G *et al.*: Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol* 2003; 58: 372–377.
40. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
41. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA *et al.*: Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37–47.
42. Gore RM, Vogelzang RL, Nemcek AA, Jr.: Lymphadenopathy in chronic active hepatitis: CT observations. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 75–78.
43. Outwater E, Kaplan MM, Bankoff MS: Lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis: CT observations. *Radiology* 1989; 171: 731–733.
44. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S *et al.*: Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009; 45: 261–267.
45. Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG: Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 1509–1518.
46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al.*: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
47. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB: Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 261–265.
48. Kim SY, Kim MJ, Chung JJ, Lee JT, Yoo HS: Abdominal tuberculous lymphadenopathy: MR imaging findings. *Abdom Imaging* 2000; 25: 627–632.
49. Zhang XM, Mitchell DG, Shi H, Holland GA, Parker L, Herrine SK *et al.*: Chronic hepatitis C activity: correlation with lymphadenopathy on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 417–422.
50. Papakonstantinou O, Maris TG, Kostaridou S, Ladis V, Vasiliadou A, Gourtsoyiannis NC: Abdominal lymphadenopathy in beta-thalassemia: MRI features and correlation with liver iron overload and posttransfusion chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 219–224.
51. Norton ID, Clain JE: The role of transabdominal ultrasonography, helical computed tomography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in diagnosis and management of pancreatic disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 120–124.
52. Ierna D, D'Amico RA, Antoci S, Campanile E, Neri S: Perihepatic lymphadenopathy in chronic hepatitis C: a complementary diagnostic element? *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 783–785.
53. Nakanishi S, Shiraki K, Sugimoto K, Tameda M, Yamamoto K, Masuda C *et al.*: Clinical significance of ultrasonographic imaging of the common hepatic arterial lymph node (No. 8 LN) in chronic liver diseases. *Mol Med Rep* 2010; 3: 679–683.
54. Kuo HT, Lin CY, Chen JJ, Tsai SL: Enlarged lymph nodes in porta hepatitis: sonographic sign of chronic hepatitis B and C infections. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 211–216.
55. Hikita H, Nakagawa H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Yoshida H *et al.*: Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2013; 48: 366–373.