

Elastografia – nieinwazyjna metoda oceny włóknienia wątroby

Elastography – noninvasive method for assessment of liver fibrosis

Ewa Janczewska-Kazek^{1,2}, Arkadiusz Pisula^{1,2}, Joanna Ścieszka³, Bogdan Marek⁴

¹ Szpital Specjalistyczny, Chorzów

² NZOZ Elvita, Katowice

³ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴ Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Summary: Transient elastography (FibroScan) is a noninvasive method for assessing liver fibrosis with the best diagnostic performances for advanced fibrosis and cirrhosis. Elastography is a rapid, easy, and painless method with good reproducibility. Results of clinical trials showed significant correlation between liver biopsy results and stiffness values. The method can be used in patients with contraindications to liver biopsy, in children, and patients after liver transplantation.

Limitations include obesity, ascites, and patients with ALT flares. The method is contraindicated during pregnancy and in patients with a cardiac pacemaker.

Słowa kluczowe: elastografia • włóknienie wątroby • twardość wątroby • przewlekłe zapalenie wątroby

Key words: elastography • liver fibrosis • liver stiffness • chronic hepatitis

Adres do korespondencji: Ewa Janczewska-Kazek, Szpital Specjalistyczny, ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów, Polska, e-mail: e.janczewska@poczta.fm

Wstęp

Przewlekłe choroby wątroby o różnej etiologii prowadzą do rozwoju włóknienia tego narządu. Ostatecznym etapem postępującego uszkodzenia wątroby jest marskość, w obrazie której, poza obecnością prześleń włóknistych, charakterystyczną jest regeneracja hepatocytów z tworzeniem się tzw. guzków regeneracyjnych.

Mechanizmy odpowiedzialne za rozwój włóknienia są w ostatnich latach przedmiotem wielu badań. Istotą fibrogenyzy jest aktywacja komórek gwiazdzistych, nadprodukcja oraz nadmierne odkładanie się kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do postępujących zaburzeń struktury i funkcji wątroby.

Coraz pełniejsze zrozumienie procesów wiodących do rozwoju włóknienia wątroby zaowocowało próbami opracowania nieinwazyjnych metod, które pozwoliłyby na ograniczenie wskazań do wykonywania biopsji. Powstało kilka biochemicznych metod pomiaru zasięgu włóknienia opar-

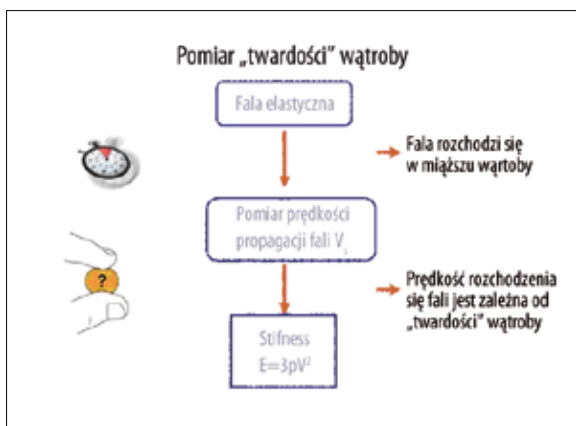
tych na założeniu, iż stężenia pewnych związków chemicznych zmieniają się wraz z postępowaniem włóknienia wątroby i związki te mogłyby służyć jako potencjalne markery jego stopnia. Niedoskonałością tych metod jest możliwość wpływu na stężenie badanych parametrów czynników niezwiązanych bezpośrednio z uszkodzeniem wątroby, takich jak np. choroby towarzyszące czy też zażywane leki.

Obiecującą nową metodą oceny zasięgu włóknienia wątroby wydaje się być elastometria ultrasonograficzna, zdobywająca w ostatnim czasie coraz większą popularność.

Biopsja wątroby – czy na pewno złoty standard?

Pierwszą przeskórną biopsję wykonano w roku 1923 i od tej pory pozostawała ona jedyną dostępną metodą oceny stopnia uszkodzenia wątroby.

Biopsja, jako metoda inwazyjna, wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań. Odsetek powikłań poważnych jest co



Rycina 1. Schemat pomiaru twardości wątroby metodą elastografii (E – moduł sprężystości, ρ – współczynnik gęstości tkanki, V – prędkość propagacji fali). Rycina udostępniona przez firmę Echosens.

prawda niewielki (ok. 1%), jednakże możliwe jest wystąpienie zagrażających życiu komplikacji wymagających interwencji chirurgicznej, a nawet kończących się zgonem pacjenta. Około 20% poddawanych biopsji pacjentów odczuwa dolegliwości bólowe wymagające leczenia farmakologicznego, niekiedy nawet podania narkotycznych środków przeciwbólowych [1–4].

Powszechnie znany jest problem różnic międzyobserwacyjnych i śródobserwacyjnych w ocenie histologicznej bioptatu, zwłaszcza w przypadku niewielkich rozmiarów pobranego materiału [5–7]. Różnice te sprawiają, iż nie jest możliwe traktowanie biopsji jako absolutnie pewnego i rozstrzygającego badania obrazującego toczonego w całym miększym wątroby proces chorobowy.

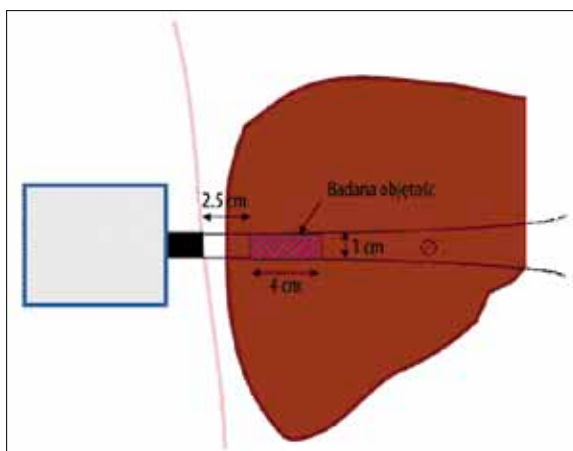
W krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych rozpowszechnione jest wykonywanie biopsji w warunkach ambulatoryjnych. W Polsce zabiegi biopsji wątroby wykonywane są niemal wyłącznie w warunkach szpitalnych, co generuje istotne koszty i powoduje kilkudniową niezdolność pacjenta do pracy. U dzieci wykonanie biopsji wątroby wiąże się ponadto z koniecznością ogólnego znieczulenia. Do wykonania biopsji istnieje szereg przeciwwskazań, np. zaburzenia krzepnięcia krwi – zjawisko nierzadkie w przewlekłych chorobach wątroby.

Elastografia

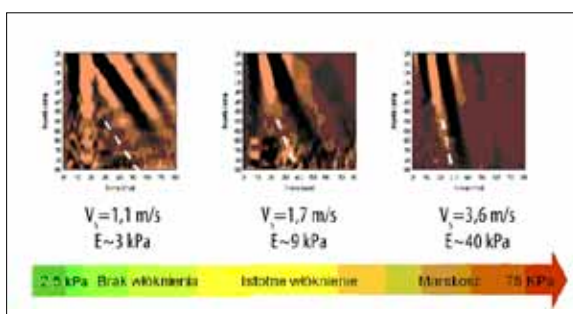
Wymienione ograniczenia oraz ryzyko związane z wykonywaniem biopsji wątroby spowodowało intensywne poszukiwania metod, jakimi można by ją zastąpić w sytuacjach klinicznych, w których przyczyna choroby wątroby jest znana, a dla podjęcia decyzji terapeutycznych najistotniejsza jest ocena stopnia włóknienia.

Jedną z takich metod jest elastografia, która zdobywa coraz większą popularność i uznanie hepatologów z uwagi na szybkość i łatwość wykonania, a równocześnie akceptowalną zgodność z wynikami biopsji oraz innymi metodami nieinwazyjnymi.

Jest to metoda „przyjazna” dla pacjenta, bezbolesna i bezpieczna. Czas badania na ogół nie przekracza 5 minut, wy-



Rycina 2. Zakres pomiaru twardości wątroby. Rycina udostępniona przez firmę Echosens.



Rycina 3. Przykłady elastogramów w różnych stopniach włóknienia. Rycina udostępniona przez firmę Echosens.

nik otrzymuje się natychmiast po zakończeniu pomiarów. Badanie może być wykonane u pacjentów ze skazami krwotocznymi, np. u chorych z hemofilią czy małopłytkowością, u których dotychczas nie istniała żadna możliwość oceny włóknienia.

Metoda

Urządzeniem służącym do oceny włóknienia opartej na jednowymiarowej elastografii (ang. one-dimensional transient elastography) jest FibroScan®, produkowany przez francuską firmę Echosens. Metoda została wprowadzona w roku 2003.

Najważniejszym elementem urządzenia jest sonda, będąca równocześnie głowicą ultradźwiękową o częstotliwości 5 MHz oraz generatorem fali elastycznej o częstotliwości 50 Hz.

Wygenerowana fala elastyczna przemieszcza się w miększym wątroby z prędkością wprost proporcjonalną do stopnia zaawansowania włóknienia, określonego jako „twardość” (ang. stiffness). Głowica ultrasonograficzna rejestruje przebieg fali, a wbudowane w urządzenie układy elektroniczne przetwarzają otrzymany sygnał na dane numeryczne.

FibroScan jest dodatkowo wyposażony w wewnętrzny komputer obliczający na podstawie uzyskanych wcześniej pomiarów twardość wątroby. Twardość, w istocie równoważna z modułem sprężystości podłużnej, obliczana jest w oparciu o wzór

Tabela 1. Proponowane punkty odcięcia (cut off) w badaniu elastograficznym (FibroScan) dla poszczególnych stopni włóknienia w skali Metavir [9,10].

| Autor | F0-F1 (kPa) | F2 (kPa) | F3 (kPa) | F4 (kPa) |
|------------------|-------------|----------|----------|----------|
| Ziol M i wsp. | 2,5–8,7 | 8,8 | 9,6 | 14,5 |
| Castera L i wsp. | 2,5–7,0 | 7,1 | 9,5 | 12,5 |

wyrażający zależność tego modułu od współczynnika gęstości tkanki oraz prędkości przebiegu fali elastycznej. Wynik wyrażony jest w kilopaskalach (Rycina 1).

Pomiar dokonywany jest w obrębie „wycinka” mięszu wątroby stanowiącego walec (podstawa o średnicy 1 cm, długości ściany ok. 4 cm). Pomiar rozpoczyna się ok. 2,5 cm od punktu przyłożenia głowicy (Rycina 2). Objętość tkanki, w której dokonuje się pomiaru jest ok. 100 razy większa niż objętość biopsjatu wątroby [8].

Zakres pomiarów twardości wątroby obejmuje wartości od 2,5 do 75 kPa (Rycina 3).

Dla uzyskania wiarygodnego wyniku wskazane jest wykonanie 10 trafnych pomiarów. Systemy kontrolne w urządzeniu powodują, iż pomiary nietrafne nie są brane pod uwagę w obliczeniach statystycznych. Prezentowany przez urządzenie ostateczny wynik badania stanowi medianę ze wszystkich wykonanych pomiarów, podany jest również odstęp międzykwartylowy (IQR), który nie powinien przekraczać 30%.

Elastografia w praktyce klinicznej

Stworzona nowa technika badawcza szybko znalazła zastosowanie praktyczne. W 2003 roku Sandrin i wsp. w „Ultrasound in Medicine & Biology” przedstawił pierwsze porównanie wyników badania wątroby metodą elastografii (FibroScan) z biopsją u 106 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C [9]. Wykazano istotną pozytywną korelację pomiędzy zasięgiem włóknienia ocenionym wg skali Metavir, a stopniem twardości wątroby ($r=0,71$, $p<0,0001$). Metoda okazała się być wysoce czuła i specyficzna w przypadku istotnego włóknienia stwierdzonego w biopsji. Pole pod krzywą ROC (95% CI) wynosiło 0,88 dla F ≥ 2 oraz 0,99 dla F4. Wartości graniczne twardości wątroby (cut off) wynosiły 7,2 kPa dla F ≥ 2 i 13,5 kPa dla F=4.

W kolejnych latach, w ramach licznych badań wielośrodkowych, porównywano wyniki wykonanych biopsji wątroby i pomiarów elastograficznych (FibroScan) w celu ustalenia zakresów twardości wątroby odpowiadających poszczególnym stopniom włóknienia stwierdzanym w biopsji. W 2005 opublikowali wyniki swoich prac Ziol i wsp. [8] oraz Castera i wsp. [10]. Analizowali grupy chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C liczące odpowiednio: 327 i 183 osób ze stopniami włóknienia wątroby F0-F4 ocenianymi w skali Metavir. Wyniki przedstawiono w Tabeli 1.

Autorzy podkreślają ponadto istotnie większą niż w przypadku biopsji powtarzalność wyników i wyraźnie mniejszą ilość różnic międzyobserwacyjnych. Dodatkowymi wnioskami z cytowanych prac jest stwierdzenie dalszego wzrostu zbieżności uzyskiwanych wyników pomiędzy biopsją a elastografią w przypadku, gdy pobrany materiał do oceny histopatologicznej był odpowiednio „duży” oraz bardzo zbliżony wynik

Tabela 2. Wartość prognostyczna oceny twardości wątroby w badaniu elastograficznym (FibroScan) marskości wątroby [11].

| Twardość wątroby (stiffness) | Powikłanie marskości wątroby |
|------------------------------|---|
| 27,5 kPa | Żylaki przełyku II/III st. OMD |
| 37,5 kPa | Niewydolność wątroby (kl. B/C w skali Child-Pugh) |
| 49,1 kPa | Przebyte incydenty wodobrzusza |
| 53,7 kPa | Rak wątrobowokomórkowy |
| 62,7 kPa | Krwawienie z żyłaków przełyku |

oceny zasięgu włóknienia w badaniu elastograficznym i badaniu FibroTest [8,10].

Elastografia wydaje się być szczególnie przydatnym narzędziem do oceny stopnia zaawansowania marskości wątroby. Histologiczna ocena półilościowa, niezależnie od użytej skali, nie daje możliwości oceny stanu klinicznego i prognozowania ewentualnych powikłań. FibroScan posiada w tym względzie bardzo szeroki zakres oceny (od 12,5–14,5 kPa do 75 kPa), który można wykorzystać do prognozowania niekorzystnych następstw choroby i opracowania schematu dalszych działań diagnostycznych oraz terapeutycznych, zwłaszcza u chorych, u których jeszcze nie występuje klinicznie jawna niewydolność wątroby.

Foucher i wsp. [11] w 2006 roku przedstawili analizę przeprowadzoną na podstawie badania 711 pacjentów z chorobami wątroby o różnej etiologii (w tym 133 chorych z marskością), w której stwierdzono istotną korelację pomiędzy określonymi wartościami „stiffness” a istnieniem następstw i powikłań marskości, takich jak nadciśnienie wrotne i żylaki przełyku, niewydolność wątroby odpowiadająca klasie B lub C w skali Child-Pugh, przebyte incydenty wodobrzusza, prawdopodobieństwo rozwoju raka wątrobowokomórkowego czy też krwawienia z żyłaków. Autorzy zaproponowali przyjęcie określonych punktów odcięcia (cut off), przy których należy podejrzewać wystąpienie istotnych powikłań marskości (Tabela 2).

Grupą pacjentów, u których zastosowanie elastografii może przynieść istotne korzyści są chorzy po transplantacji wątroby, w szczególności pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepie. Wyniki badań Rigamonti i wsp. [12] wykazują przydatność tej metody do odzwierciedlenia postępu włóknienia wątroby u pacjentów po OLTx z nawrotem zakażenia HCV. Współczynnik korelacji z wynikami biopsji wyniósł $r=0,71$ ($p<0,0001$), a cut off dla twardości wątroby (stiffness) odpowiadającej S ≥ 4 wg Ishaka równał się 11,9 kPa. W pracy podkreślono, że zastosowanie tej metody może pozwolić na uniknięcie protokolarnych biopsji wątroby u chorych ze stabilnymi wartościami „stiffness”.

FibroScan, z uwagi na swój nieinwazyjny charakter, doskonale nadaje się do oceny zasięgu włóknienia u dzieci, u których biopsję wątroby wykonuje się w znieczuleniu ogólnym. W opublikowanych badaniach [13,14] potwierdzono wysoką (wyższą niż u osób dorosłych) czułość i specyficzność elastografii jako metody służącej do oceny stopnia zaawansowania włóknienia u dzieci w przewlekłych chorobach wątroby. Wykazano ponadto wyższość elastografii w stosunku do innych nieinwazyjnych metod oceny zasięgu włóknienia (FibroTest, APRI).

U małych dzieci należy stosować sondę S, przystosowaną do badania pacjentów, u których obwód klatki piersiowej nie przekracza 75 cm.

Ograniczenia metody

Podstawowym ograniczeniem elastografii jako metody oceny włóknienia są niekorzystne warunki anatomiczne. Wykonanie badania utrudnia (a u ok. 5% pacjentów całkowicie niemożliwa) znaczny stopień otyłość. Metoda ta jest również mało przydatna u chorych z wodobrzuszem. Przyczyną niepowodzenia w obu przypadkach jest zaburzenie przebiegu fali elastycznej w nadmiernie rozwiniętej tkance tłuszczowej lub w płynie puchlinowym [8,15].

Trudności z wykonaniem badania mogą wystąpić również w przypadku chorych z marskością wątroby, u których wątroba ma niewielkie rozmiary i odległość pomiędzy głowicą a brzegiem wątroby przekracza 2,5 cm.

Niewskazane jest wykonywanie badania w ciąży oraz u chorych z wszczepionym rozrusznikiem.

Jak wykazano ponadto, przydatność elastografii może istotnie się zmniejszyć w stanach przebiegających z dużą aktywnością zapalną (zaostrenie przewlekłego zapalenia wątroby, ostre zapalenie). Znaczny wzrost aktywności ALAT powodować może 1,3–3,0-krotny wzrost twardości, która powraca do wartości wyjściowych po osiągnięciu typowej dla chorego aktywności ALAT [16,17].

Piśmiennictwo:

1. Bravo AA, Sheth SG, Chora S: Liver biopsy. *N Eng J Med*, 2001; 344: 495–500
2. Grant A, Neuberger J: Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*, 1999; 45(Suppl.IV): IV1–IV11
3. Froelich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ: Practice and complications of liver biopsy. Results of nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*, 1993; 38: 1480–84
4. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF: Liver biopsy: Complications in 1000 inpatients and outpatients: *Gastroenterology*, 1978; 74: 103–6
5. Abdi W, Millan JC, Mezey E: Sampling variability on percutaneous biopsy. *Arch Intern Med*, 1979; 139: 667–69
6. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP i wsp: Sampling variability and its influence on the diagnostic field of precutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*, 1986; 1: 523–25
7. Bedossa P, Dargere D, Paradis V: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003; 38: 1449–57
8. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A i wsp: Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005; 41: 48–54
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph i wsp: Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 2003; 29: 1705–13
10. Castéra L, Vergniol J, Foucher J i wsp: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005; 128: 343–50
11. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J i wsp: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*, 2006; 55: 403–8
12. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M i wsp: Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*, 2008; 57: 821–27
13. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L i wsp: Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 45: 443–50
14. Nobili V, Vizzutti F, Arena U i wsp: Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2008; 48: 442–48
15. Castera L, Forns X, Alberti A J: Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*, 2008; 48: 835–47
16. Coco B, Oliveri F, Maina AM i wsp: Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat*, 2007; 14: 360–69
17. Chan HL, Wong GL, Choi PC i wsp: Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2009; 16: 36–44

Należy również mieć na uwadze, iż w niektórych chorobach wątroby (np. autoimmunologicznym zapaleniu) nie można podejmować decyzji terapeutycznych wyłącznie w oparciu o ocenę włóknienia. Wykonanie biopsji jest zatem w takich przypadkach niezbędne. Elastografia jest w tym przypadku mało przydatna, może służyć jedynie jako metoda pomocnicza, np. do oceny włóknienia pomiędzy kolejnymi biopsjami.

Wnioski

Elastografia (FibroScan) jest przydatnym narzędziem do oceny zasięgu włóknienia w praktyce klinicznej, z uwagi na nieinwazyjny charakter, powtarzalność wyników oraz łatwość i szybkość wykonania.

Bezdiskusyjną korzyścią płynącą z jej wprowadzenia jest możliwość oceny włóknienia u chorych z przeciwwskazaniami do biopsji wątroby.

Metoda może znaleźć szerokie zastosowanie w ocenie historii naturalnej chorób wątroby oraz w ocenie efektów zastosowanej terapii, pozwalając na uniknięcie powtarzanych seryjnie biopsji. Grupą chorych, dla których metoda ta może być szczególnie przydatna są pacjenci po transplantacji wątroby, u których jej zastosowanie mogłoby wpłynąć na zmniejszenie ilości biopsji protokolarnych.

Bardzo obiecujące wydaje się wprowadzenie wykonywania badań elastograficznych u dzieci, dla których biopsja wiąże się z koniecznością znieczulenia ogólnego i znacznym obciążeniem psychicznym. Dodatkowym atutem tej metody jest bardzo wysoka, niemal 100-procentowa czułość i specyficzność w tej grupie pacjentów, co wynika zapewne z bardzo korzystnych warunków anatomicznych.

Badanie jest znacznie utrudnione, a niekiedy nawet niemożliwe do wykonania u pacjentów otyłych. Trwają prace nad opracowaniem sondy przystosowanej dla tej grupy chorych.

Badania nie powinno się wykonywać u chorych z wodobrzuszem, w ciąży oraz z wszczepionym rozrusznikiem.