

Uporaba elastografije v diagnostiki portalne hipertenzije

Evaluating portal hypertension with elastography

Andrej Hari*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2018; 1: 65–69

Ključne besede: klinično pomembna portalna hipertenzija, elastografija jeter, elastografija vranice, endoskopija zgornjih prebavil

Key words: Clinically significant portal hypertension, elastography of the liver, elastography of the spleen, upper GI endoscopy

IZVLEČEK

Klinično pomembna portalna hipertenzija je nevarna posledica napredovale jetrne bolezni. Pojavila se je potreba po uporabi neinvazivnih preiskav za učinkovito oceno prisotnosti te bolezni. V zadnjih letih v uradnih smernicah pobudo prevzema elastografija jeter. Pomembno vlogo bo verjetno imela tudi elastografija vranice. Članek povzema trenutno stanje na tem medicinskem področju z opredelitvijo osnovnega protokola, ki nam omogoča uvrstiti bolnike med tiste, ki endoskopijo zgornjih prebavil potrebujejo in tiste, pri katerih lahko preiskavo varno odložimo.

ABSTRACT

Clinically significant portal hypertension is a dangerous consequence of advanced liver disease. A need to identify non-invasive tests as to effectively assess the presence of this disease was established. In recent years, in the official guidelines, elastography of the liver plays the main role in this area. An elaboration of the spleen elastography is also likely to play an important role. The article summarizes the current situation in this medical field by defining a basic protocol that allows us to classify patients among those who need endoscopy of the upper gastrointestinal tract and those in which the investigation can be safely postponed.

*Andrej Hari, dr. med.

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

E-pošta: andrej.hari@yahoo.com

UVOD

Portalna hipertenzija (PH) je definirana kot razlika v tlakih, ki se ustvari ob pretoku krvi preko jetrnega parenhima (portalni in hepatični konec). Sorazmerno odvisna je od upora proti pretoku krvi in samega pretoka krvi skozi jetra ($\Delta P = R \times Q$). Najpogostejši vzrok nastanka PH v razvitem svetu je napredovala jetrna okvara, ki vodi v preustroj jetrnega parenhima in upor proti pretoku na nivoju jetrnih sinusoidov (sinusoidalna PH) (1). Ko razlika v tlakih (ΔP) preseže 10 mmHg pride do nastanka klinično pomembne PH (CSPH), kar se kaže v nastajanju portosistemskih kolateral (angiogeneza) in splahnčni vazodilataciji. Oba mehanizma dolgoročno višata tlak v portalnem sistemu (2). CSPH je povezana z nastankom resnih zapletov, kot so krvavitve iz varikoznih sprememb zgornjih prebavil, hepatorenalni sindrom, nastanek ascitesa in pojav hepatične encefalopatije ter pogostejših okužb. Tveganje za pojav teh zapletov je bistveno manjše ob zgodnjem ustreznem zdravljenju z zdravili ali posegi, ki znižajo tlak v portalnem sistemu. To nakazuje velik pomen zgodnjega odkrivanja pojava CSPH (3, 4, 5).

PORTALNA HIPERTENZIJA V SKLOPU JETRNE CIROZE

V zadnjih letih se je za poimenovanje napredovale jetrne okvare, tj. jetrne ciroze, uveljavil besedni pojem napredovale kronične jetrne bolezni (iz angl. advanced chronic liver disease; ACLD). ACLD klinično uporabno delimo v dve veliki skupini, glede na potek bolezni. Prva je kompenzirana faza ACLD (compensated ACLD; cACLD), ki obstaja v klinično težko zaznavni obliki in se pojavi vrsto let pred izraženostjo kliničnih znakov dekompenzacije jetrne ciroze. Druga je dekompenzirana faza bolezni, kjer so v različni meri izraženi znaki dekompenzacije (ascites, krvavitve iz varikoz, zlatenica, okužbe, hepatična encefalopatija). Razvoj neinvazivnih diagnostičnih metod, posebej elastografije jeter, je v zadnjih letih omogočil učinkovito in natančno odkrivanje bolnikov s cACLD (6).

Zlati standard invazivne opredelitve klinično pomembne PH je še zmeraj merjenje HVPG*. CSPH se pojavi, ko vrednost HVPG doseže ali preseže vrednost 10 mmHg. Vrednost zelo dobro sovпада s pojavom varikoznih sprememb v zgornjih prebavilih. Pacienti v dekompenzirani fazi ACLD imajo v 100 % primerov razvito CSPH in v skladu s tem zmeraj potrebujejo aktivno iskanje prisotnosti varikoznih sprememb zgornjih prebavil z endoskopskim pregledom (6). Endoskopski pregled zgornjih prebavil je še zmeraj najuporabnejši način za potrditev obstoja varikoz zgornjih prebavil, saj omogoča hkratno opredelitev velikosti varikoz in prisotnost morebitnih znakov grozeče krvavitve (6, 7, 8).

Ker sta tako merjenje HVPG kakor tudi endoskopija zgornjih prebavil invazivni preiskavi (možnost zapletov), ki zahtevata tudi ustrezno ekspertno znanje in nista na voljo v vsakem diagnostičnem centru, se je v zadnjih letih tudi na področju PH pojavila potreba po razvoju učinkovite neinvazivne metode presejanja na prisotnost CSPH. S pomočjo elastografije jeter lahko tako bolnike učinkovito razdelimo v skupino z malo verjetnostjo za prisotnost CSPH in tiste z veliko verjetnostjo prisotne CSPH, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostično obravnavo z endoskopijo zgornjih prebavil.

ELASTOGRAFIJA JETER

Merjenje jetrne trdote s pomočjo elastografije jeter natančno ovrednoti stopnjo jetrne fibroze (9). Stopnja jetrne fibroze je v zgodnji fazi bolezni (cACLD) neposredno soodvisna s pojavnostjo CSPH. Čeprav elastografija jeter ne more natančno ovrednotiti neposredno vrednost HVPG, lahko zelo natančno opredeli prisotnost CSPH (AUROC* 0.82–0.94) (10, 11). Mejna (cut-off) vrednost > 13 kPa ima veliko senzitivnost, mejna vrednost > 20 kPa pa tudi veliko specifično vrednost in se lahko zato zanesljivo uporablja kot mejna vrednost prisotne CSPH pri bolnikih v kompenzirani fazi ACLD (cACLD). Kadar temu dodamo še določitev vrednosti trombocitov v krvi (predlagana meja je > $150 \times 10^9/L$), je ocenjena napaka, da spregledamo prisotnost CSPH in s tem prisotnost varikoznih sprememb zgornjih

prebavil, ki potrebujejo zdravljenje, manj kot 5 % (8). Študije, uporabljene za določitev mejnih vrednosti so ustrezno validirale naslednji podvrsti elastografske preiskovalne metode - Fibroscan[®] in pSWE*. Preiskavi kažeta podobno medsebojno primerljivo napovedno vrednost. V zaključni fazi je validacija klinične uporabe 2D-SWE*. Na ta način lahko uspešno opustimo približno 20 % predhodno opravljenih endoskopij zgornjih prebavil pri bolnikih s cACLD (12–19).

Pri tem se je pomembno zavedati omejitev preiskave. Na rezultat elastografije jeter lahko pomembno vpliva prisotnost sočasnih bolezni jetrnega tkiva (holestaza, infiltrativne bolezni, vnetje jetrnega parenhima, venska kongestija). Ta stanja so pogosto prisotna v sklopu mnogih jetrnih bolezni, ki povzročijo jetrno cirozo ali v sklopu same jetrne ciroze, na kar moramo zmeraj pomisliti ob vrednotenju rezultatov. Pomembna izjema je tudi izvajanje elastografije jeter v sklopu holestat-skih jetrnih bolezni (PBC), ki velikokrat vsebujejo komponento presinusoidalne PH, kar dodatno vpliva na vrednost ocenjenega tlaka v portalnem žilju. Pomemben vpliv na rezultat ima tudi nedavno zaužit obrok in bolnikova telesna teža (uporaba sonde XL v primeru Fibroscan[®] še ni ustrezno validirana za namen odkrivanja CSPH). Nenazadnje je za izvajanje preiskave potrebno ustrezno klinično znanje, obvladovanje značilnosti preiskave in poznavanje značilnosti naprave, ki jo uporabljamo v diagnostiki (20, 21).

Elastografija vranice

Vranica se v sklopu PH značilno poveča (splenomegalija) zaradi vpliva venske kongestije, povečanega arterijskega dotoka in deloma na račun hipertrofije tkiva. Pri tem je tkivo vranice v izmeri elastografskih metod značilno precej trše od jeter tako pri zdravih ljudeh, kot pri bolnikih s PH. Metaanaliza študij, ki so vrednotile uporabno vrednost elastografije vranice za odkrivanje CSPH je pokazala superioren položaj te preiskave glede na meritve v sklopu elastografije jeter (22). Pri tem se je potrebno zavedati, da so določene analizirane študije v meritvah vključevale tudi bolnike v dekompenzirani fazi ACLD, kar zaenkrat pomembno omejuje klinično vrednost navedene metaanalize.

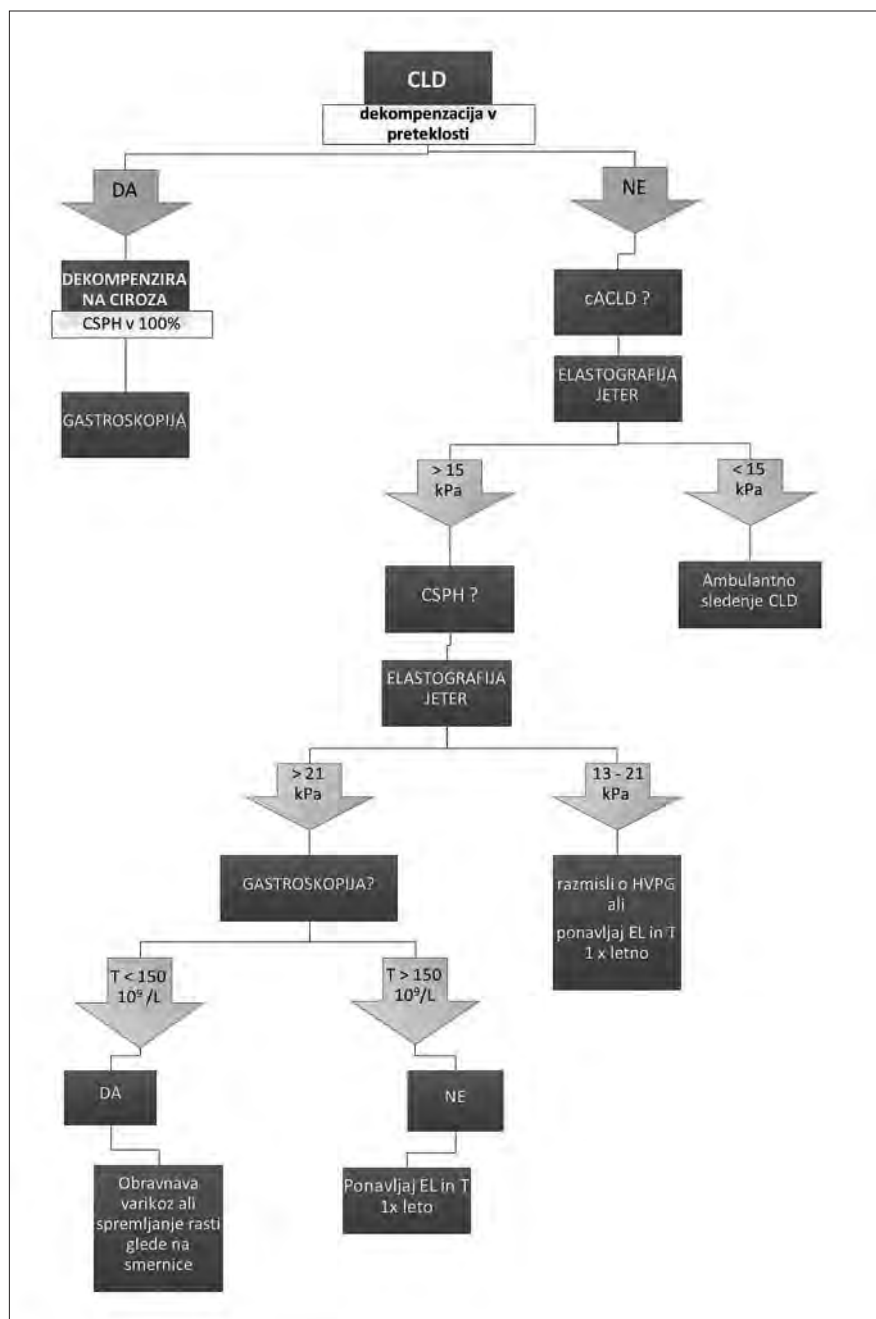
Elastografija vranice na značilnem mestu je možna v približno 70 % bolnikov s prisotno cACLD (uporaba Fibroscan[®]). S pomočjo pSWE je ta vrednost približno 95 %. Tako Fibroscan[®] kakor 2D-SWE meritve omejuje predvsem velikost vranice (premajhna velikost). Pomembna omejitev je tudi zgornja vrednost meritev, ki jo posamezne naprave omogočajo (75 kPa), pri čemer je vranica v sklopu CSPH zelo pogosto trša od te vrednosti. Potrebne bodo še natančnejše študije za ovrednotenje mejnih vrednosti (> 45 kPa?) in odprava tehničnih omejitev v bližnji prihodnosti. V tem smislu se elastografija vranice v redni klinični uporabi še ne priporoča (23). Priporočen protokol spremljanja bolnikov je predstavljen na sliki 1.

ZAKLJUČEK

Elastografija je uveljavljena in uporabna diagnostična metoda za odkrivanje CSPH. Hepatologu omogoča kvantitativno oceno trdote jeter ali vranice in s tem posredno oceno preko predlaganega protokola za hitro uvrstitev bolnikov v skupino, ki potrebuje endoskopsko iskanje prisotnosti varikoznih sprememb zgornjih prebavil. Validiranost diagnostične metode je najobširneje opravljena v sklopu uporabe Fibroscan[®], dobro opredeljena pa je tudi uporaba pSWE. Trenutno uporaba 2D-SWE še ni zadosti klinično ovrednotena in potrebuje previdnost pri razlagi in uporabi rezultatov.

V skupini bolnikov s cACLD je elastografija jeter skupaj z vrednostjo trombocitov v krvi uvrščena v splošno diagnostično presejanje bolnikov za oceno prisotnosti varikoznih sprememb zgornjih prebavil.

Klinični hepatologi potrebujejo dobro razumevanje različnih preiskovalnih elastografskih metod, tehnične sposobnosti in znanje vrednotenja rezultatov (omejitve, izjeme), kar je pogosto velik klinični izziv. Študije v prihodnosti bodo to področje še bolj približale uporabnosti za posameznega bolnika.



Slika 1. Priporočen protokol spremljanja bolnikov (8, 24)

Figure 1. Recommended patient monitoring protocol (8, 24)

Komentar k sliki: CLD - kronična jetrna bolezen; cACLD - kompenzirana napredovala kronična jetrna bolezen; CSPH - klinično pomembna portalna hipertenzija; HVPG - hepaticni portalni tlačni gradient; T - vrednost trombocitov.

Angleške kratice (*)

ACLD - advanced chronic liver disease

cACLD - compensated advanced chronic liver disease

HVPG - hepatic venous pressure gradient

AUROC - the area under the receiver operating characteristic

pSWE - point shear wave elastography

2D-SWE - two dimensional shear wave elastography

Literatura

1. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573–582.
2. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S247–S253.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–1761.
4. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902–908.
5. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2016.
6. Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 166–183.
7. de Franchis R. Cirrhosis: screening for esophageal varices. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 449–450.
8. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743–752.
9. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–264.
10. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 1261–1268.
11. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56: 696–703.
12. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, et al. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. *Ultraschall Med* 2015; 36: 603–610.
13. Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med* 2014; 35: 528–533.
14. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Takabatake H, et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. *Radiology* 2016; 279: 609–619.
15. Elkrif L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275: 589–598.
16. Kim TY, Jeong WK, Sohn JH, Kim J, Kim MY, Kim Y. Evaluation of portal hypertension by real-time shear wave elastography in cirrhotic patients. *Liver Int* 2015; 35: 2416–2424.
17. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 62: 1068–1075.
18. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining Shear-wave elastography of liver and spleen: a prospective multicentre study. *Gut* 2016.
19. Choi SY, Jeong WK, Kim Y, Kim J, Kim TY, Sohn JH. Shear-wave elastography: a noninvasive tool for monitoring changing hepatic venous pressure gradients in patients with cirrhosis. *Radiology* 2014; 273: 917–926.
20. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 402–411.
21. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1161–1179.
22. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0165786.
23. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Moller P, Gortzen J, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: a prospective multicentre study. *Liver Int* 2016.
24. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *Journal of Hepatology*. August 2017. Volume 67, Issue 2, Pages 399–411