

## **Changes in Liver Stiffness, Measured by Magnetic Resonance Elastography, Associated With Hepatic Decompensation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis**

John E. Eaton, MD, Aditi Sen, Safa Hoodeshenas, Cathy D. Schleck, William S. Harmsen, Gregory J. Gores, Nicholas F. LaRusso, Andrea A. Gossard, Konstantinos N. Lazaridis, and Sudhakar K. Venkatesh

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Η μέτρηση της ηπατικής ακαμψίας (LS) σε ένα στιγμιότυπο με ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRE) έχει συσχετιστεί με την έκβαση των ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC), αλλά η σημασία των αλλαγών της LS με την πάροδο του χρόνου είναι ασαφής. Διερευνήσαμε τις συσχετίσεις μεταξύ των αλλαγών στη μέτρηση της LS και της εξέλιξης της PSC.

#### **Μέθοδοι**

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική ανασκόπηση 204 ασθενών με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 2 MRE σε ένα ηπατολογικό κέντρο μεταξύ της 1ης Ιανουαρίου 2007 και της 31ης Δεκεμβρίου 2018. Συλλέξαμε εργαστηριακά δεδομένα και πληροφορίες για τον υπολογιζόμενο κίνδυνο με το αναθεωρημένο score PSC της Mayo και το MELD score, το εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου PSC και τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά την χρονική στιγμή κάθε MRE. Το  $\Delta$ LS/φορά προσδιορίστηκε από την αλλαγή της LS μεταξύ της δεύτερης MRE σε σύγκριση με την πρώτη MRE διαιρούμενο με το χρόνο μεταξύ των απεικονίσεων. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση άρσης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (ασκίτης, κιρσοραγία ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια).

## Αποτελέσματα

Η διάμεση μέτρηση LS ήταν 2,72 kPa (IQR, 2,32-3,44 kPa) και η συνολική μεταβολή της LS ήταν 0,05 kPa/έτος. Ωστόσο, το  $\Delta$ LS/έτος ήταν 10 φορές υψηλότερο στους ασθενείς που αναμενόταν να έχουν κίρρωση (0,31 kPa/έτος) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ίνωση (0,03 kPa/έτος). Η διάμεση LS αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς που τελικά ανέπτυξαν άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (0,60 kPa/έτος, IQR 0,21-1,26 kPa/έτος), αλλά παρέμεινε στάσιμη σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν (μείωση 0,04/έτος, IQR μειώσεις 0,26 έως 0,17 kPa/έτος) ( $P < 0,001$ ). Η τιμή  $\Delta$ LS/έτος που συσχετίστηκε με τον υψηλότερο κίνδυνο άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ήταν  $\Delta$  0,34 kPa/έτος (HR 13,29, 95% CI, 0,23-33,78). Όταν έγινε προσαρμογή με την αρχική LS και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το επίπεδο της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και τον υπολογιζόμενο κίνδυνο με το αναθεωρημένο score PSC της Mayo, το  $\Delta$ LS/έτος συνέχισε να σχετίζεται με την άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας. Ο βέλτιστος μεμονωμένος ουδός της LS που συσχετίστηκε με την άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ήταν τα 4,32 kPa (HR 60,41, 95% CI, 17,85–204,47). Ο συνδυασμός και των δύο τιμών ουδού συσχετίστηκε με κίνδυνο άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (βαθμολογία αντιστοιχίας, 0,93, 95% CI, 0,88-0,98)

## Συμπέρασμα

Η μεμονωμένη μέτρηση της LS και οι αλλαγές της LS με την πάροδο του χρόνου συσχετίζονται ανεξάρτητα με την άρση αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με PSC. Ωστόσο, οι αλλαγές της LS συμβαίνουν βραδέως σε ασθενείς που δεν έχουν προχωρημένη ίνωση ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

## Σχόλιο άρθρου

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι ένα νόσημα με φαινοτυπική ετερογένεια που αφορά σε φλεγμονή και ίνωση του ενδο- και/ή εξω-ηπατικού χοληφόρου

δένδρου. Ελλείπει ικανοποιητικής θεραπευτικής παρέμβασης οι ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση χωρίς αποφρακτικές επιπλοκές ή πυλαία υπέρταση εξακολουθούν να έχουν άγνωστη πρόγνωση. Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει τη δυνατότητα αξιολόγησης όλου του χοληφόρου δέντρου αλλά εξακολουθεί να είναι ασαφής η χρησιμότητά της για την διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση τη βαρύτητα της νόσου. Σήμερα, η βιοψία ήπατος έχει ένδειξη μάλλον μόνο σε ασθενείς με επίμονη χολόσταση παρά την φυσιολογική MRI. Σήμερα, υπάρχουν ποσοτικοί απεικονιστικοί βιοδείκτες (quantitative imaging biomarkers, QIBs) που διαθέτουν καλά χαρακτηρισμένη ακρίβεια μέτρησης και επαναληψιμότητα.

Στο τεύχος Ιουνίου 2020 του *Clinical Gastroenterology & Hepatology* οι Eaton και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα της συσχέτισης της ηπατικής ακαμψίας (LS) που προσδιορίζεται με μαγνητική ελαστογραφία και την εμφάνιση άρσης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (ασκίτης, κίρσορραγία ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι α) όντως η αρχική, κατά τη διάγνωση, LS έχει προγνωστική σημασία, β) οι αλλαγές στην ηπατική ακαμψία συμβαίνουν βραδέως, αν και υπάρχουν ομάδες ασθενών που παρουσιάζουν ταχύτερη αύξηση αυτής (π.χ. εκείνοι με αρχικά υψηλότερες τιμές LS ή πυλαία υπέρταση), γ) οι αλλαγές της LS συσχετίζονται με αλλαγές και στα άλλα προγνωστικά score της PSC και δ) οι αλλαγές της LS στην πάροδο του χρόνου αποτελούν ένα ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη άρσης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας μετά την προσαρμογή με τις αρχικές τιμές LS και άλλους προγνωστικούς παράγοντες (APRI, ALP, ολική χολερυθρίνη, MELD score, Mayo PSC score, PSC risk estimate tool).

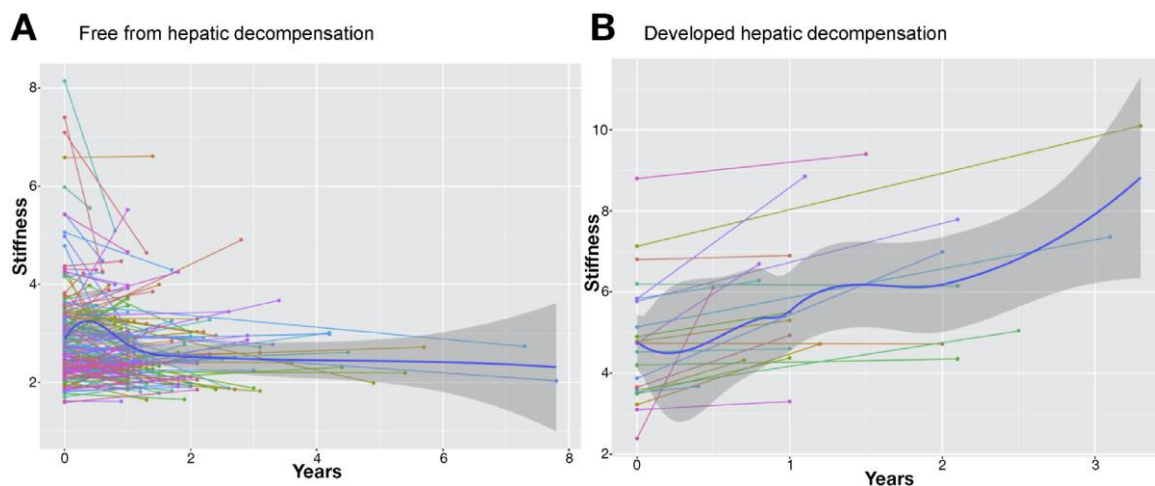
Η τιμή  $\Delta$ LS/έτος που συσχετίστηκε με τον υψηλότερο κίνδυνο άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ήταν  $\Delta$ 0,34 kPa/έτος. Αντίστροφα, οι ασθενείς που εμφάνισαν άρση της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας και είχαν αύξηση της τάξης 0,43 kPa/έτος είχαν διπλάσια διάμεση τιμή ηπατικής ακαμψίας κατά την αρχική εκτίμηση (σε σχέση με εκείνους που παρέμειναν σταθεροί). Γενικότερα, σε ασθενείς με απουσία προχωρημένης ίνωσης η ηπατική ακαμψία αυξάνεται βραδέως. Με άλλα λόγια ο βραχυπρόθεσμος κίνδυνος για εμφάνιση επιπλοκών είναι χαμηλός εάν η LS αυξηθεί κατά 2 kPa σε ένα έτος και η αρχική της, κατά τη διάγνωση, τιμή είναι χαμηλότερη των 4,32 kPa.

Στους περιορισμούς της μελέτης μπορούν να αναφερθούν τα εξής: α) απαιτείται επαλήθευση των τιμών που χρησιμοποιήθηκαν ως ουδός για τον καθορισμό των σταδίων

της ίνωσης και της προγνωστικής τους αξίας, β) δεν υπήρξε σύγκριση με ιστολογικά δεδομένα, γ) η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με PSC μεγάλων χοληφόρων πόρων, δ) είναι ασαφές εάν οι θεραπείες με ενδοσκοπική διαστολή στενώσεων των μεγάλων χοληφόρων επηρεάζει την ηπατική ακαμψία. Επιπλέον, η μέτρηση της LS με μαγνητική ελαστογραφία είναι μια ακριβή μέθοδος, η οποία όμως φαίνεται να χαρακτηρίζεται από επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα και έχει τη δυνατότητα να ελέγχει μια συγκριτικά μεγαλύτερη περιοχή του ήπατος σε σχέση με άλλες μεθόδους ελαστογραφίας. Με βάση στατιστικούς υπολογισμούς και άλλων μελετών, σε ένα πληθυσμό με LS μεγαλύτερη από 4,32 kPa, απαιτείται μια μετρούμενη αλλαγή της LS της τάξης των 0,95 kPa για να συμπεράνουμε με ασφάλεια ότι όντως έχει υπάρξει αύξηση της ακαμψίας. Σήμερα χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι αναστροφής δύο διαστάσεων για τον προσδιορισμό της εξάπλωσης των κυμάτων διάτμησης διαμέσω του ηπατικού ιστού στην μαγνητική ελαστογραφία και κύματα διάτμησης σε συχνότητα 60 Hz (ως βέλτιστα για το ηπατικό παρέγχυμα). Ενδέχεται η χρήση κυμάτων διάτμησης σε μια ποικιλία συχνοτήτων ή η τρισδιάστατοι αλγόριθμοι να δίνουν αποτελέσματα LS με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Παρά ταύτα, υπάρχει μια δυνητική χρησιμότητα: οι μακροχρόνιες αλλαγές της ηπατικής ακαμψίας ενδεχομένως είναι ένας προγνωστικός δείκτης της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ανεξάρτητα από την αρχική LS και την αρχική ίνωση (αύξηση τουλάχιστον κατά 0,34 kPa κατ' έτος). Αυτό το εύρημα ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα σχετικό για ασθενείς με αυξημένη (κατά την αρχική εκτίμηση) ακαμψία ήπατος (τουλάχιστον 4,32 kPa) με προχωρημένη ίνωση και πιθανώς πυλαία υπέρταση.

Συμπερασματικά, η μελέτη των Eaton και συνεργατών αποτελεί μια προσπάθεια προσέγγισης της φυσικής ιστορίας της PSC/ διαστρωμάτωσης των ασθενών και επιβεβαιώνει ότι η μαγνητική ελαστογραφία, υπό συνθήκες και προϋποθέσεις που απαιτούν βελτίωση, μπορεί να αποτελέσει ένα αξιόπιστο ποσοτικό απεικονιστικό δείκτη.



**Figure 3.** Liver stiffness changes among those who (A) were free from and (B) developed hepatic decompensation.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.041/>

## Βιβλιογραφία

1. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675–1688.
2. Bookwalter CA, Venkatesh SK, Eaton JE, et al. MR elastography in primary sclerosing cholangitis: correlating liver stiffness with bile duct strictures and parenchymal changes. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:3260–3270.

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**