

Moderné metódy magnetickej rezonancie v diagnostike fibrózy a cirhózy pečene

MUDr. René Hako¹, MUDr. Ivana Haková², doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.³, prof. MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.³

¹Železničná NsP, Železničné zdravotníctvo Košice, s. r. o., Košice

²Rádiodiagnostické oddelenie NsP, Trebišov

³Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN LP, Košice

V súčasnosti je možné moderné MR metódy, ako sú perfúzne vážené a difúzne vážené MR techniky, MR elastografia a MR organošpecifické kontrastné látky, použiť na zobrazenie fibrózy pečene. Prehľad MR techník využiteľných na diagnostiku fibrózy a cirhózy pečene sme uviedli v článku. MR zohráva čoraz dôležitejšiu úlohu pri diagnostike pacientov s chronickými ochoreniami pečene bez použitia ionizujúceho žiarenia s možnosťou vytvárania multiparametrických vyšetrení a bez použitia biopsie pečene na určenie stupňa fibrózy pečene.

Kľúčové slová: fibróza pečene, cirhóza pečene, MR vyšetrenie, DWI, PWI.

Advanced MRI methods for assessment of liver fibrosis and cirrhosis

With recent advanced MRI methods such as perfusion-weighted and diffusion-weighted MRI, MR elastography and MRI organ-specific contrast agents, can now be applied to liver imaging in liver fibrosis. We will review the respective roles of these techniques for assessment of liver fibrosis and cirrhosis. MRI plays an increasingly important role in assessment of patients with chronic liver disease because of the lack of ionizing radiation, and the possibility of performing multiparametric imaging, without using liver biopsy for assessment of liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis, liver cirrhosis, MRI, DWI, PWI.

Via pract., 2015, 12(1): 39–43

Úvod

Fibróza a cirhóza pečene vznikajú následkom dlhodobého pôsobenia komplexu procesov spôsobujúcich poškodenie hepatocytov a spúšťajúcich anatomicke zmeny a reparačné procesy spôsobujúce parciálnu regeneráciu a následnú fibrotizáciu parenchýmu pečene (1). Najčastejšou toxometabolickou príčinou je chronický abúzus etanolu a najčastejšou biologickou príčinou je chronická hepatitída B a C. Hepatálna fibróza je v pokročilých štádiách spojená s vysokou incidenciou hepatocelulárneho karcinómu (HCC) (5), portálnou hypertenziou a venóznymi varixami, ktoré sú najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s chronickým ochorením pečene (8). Zlatým štandardom v diagnostike fibrózy pečene stále ostáva invazívna ihlová biopsia pečene, ktorej reprezentatívnosť sa v posledných rokoch často spochybnuje (6). Riziká vyplývajúce z invazívnosti biopsie pečene, potreba hospitalizácie pacienta, ako aj jeho strach pred výkonom boli inšpiráciou na hľadanie neinvazívnych metód určenia fibrózy a cirhózy pečene. Pacientov s difúznym poškodením pečene je možné diagnostikovať a následne sledovať pomocou moderných zobrazovacích rádiologických metód, ako je ultrasonografia (USG), tranzientná elastografia (TE) a magnetická rezonancia (MR). V neposlednom rade sa v diagnostike využívajú aj neinvazívne testy, ako je napríklad Fibrotest. Moderné metódy magnetickej rezonancie prinášajú nové

spôsoby stanovenia stupňa fibrózy a hodnotenia funkcie pečene. Táto oblasť stále ponúka široký priestor na medicínsky výskum.

Metódy magnetickej rezonancie v stanovení fibrózy pečene

MR zohráva v stanovení chronických ochorení pečene čoraz významnejšiu úlohu pre svoju neinvazívnosť a dobrú dostupnosť. Najmodernejšie MR technológie využívajú na stanovenie rozsahu chronických ochorení pečene a fibrózy metódy, ako sú DWI – difúzne a perfúzne (PWI) vážená a MR elastografiu (30). MR ponúka, podobne ako CT a USG, aj morfológické zobrazenie parenchýmu pečene. T1 vážené obrazy sú vhodné na hodnotenie anatomických detailov, T2 vážené obrazy sú senzitivnejšie pri diagnostike tumorov a hodnotení cýst a hemangiómov.

Konvenčné MR vyšetrenie pečene

MR sa stáva dôležitou metódou v diagnostike pacientov s chronickými ochoreniami pečene. Na diagnostiku cirhózy pečene bolo stanovených niekoľko MR kritérií. Väčšina nálezov je však subjektívna, závislá od hodnotiaceho rádiológa, s limitovanou senzitivitou a špecificitou. Away stanovil kvantitatívne morfológické parametre na diagnózu včasnej cirhózy: pomer lobus caudatus a pravého laloka pečene meraný v kontrastných MR skenoch má obmedzenú výpovednú hodnotu (senzitivita, špecifická a presnosť dosahujú 71,7 %, 77,4 %, a 74,2 %).

Pomocou MR vyšetrenia Okazaki spozoroval vyššiu frekvenciu výskytu zväčšenia lobus caudatus a dorzálneho zárezu pravého laloka pečene pri alkoholickom cirhóze pečene v porovnaní s povírusovou cirhózou (25). Za iný znak pri MR vyšetrení svedčiaci o cirhóze pečene považujeme znak rozšíreného žilníkového lôžka (15). Kritériom je zväčšenie pericholecystického priestoru vyplneného tukovým tkanivom, demarkovaného laterálne pri okraji pravého laloka pečene, mediálne pri laterálnom segmente ľavého laloka pečene a dorzálne tvoreného prednou hranou lobus caudatus spolu so súčasným chýbaním vizualizácie mediálneho segmentu ľavého laloka pečene v axiálnom skene. Pre MR táto metóda dosiahla senzitivitu 68 %, špecifickosť 98 %, presnosť 80 % a pozitívnu prediktívnu hodnotu (PPH) 98 % (15).

Funkčné MR vyšetrovacie metódy

Súčasným pokročilým MR metódam nadobúdajú na význame, využívajú funkčné vyšetrenia DWI – difúzne vážených obrazov „diffusion-weighted imaging“, PWI – perfúzne vážených obrazov „perfusion-weighted imaging“ a MR elastografiu (MRE).

MR difúzne vážené obrazy (DWI)

DWI metóda je založená na inkoherentnom pohybe častíc v stanovenej jednotke meraného objemu pečene (voxely), ponúkajúca neinvazívne kvantifikovanie difúzie vody

a mikrokapilárnej perfúzie krvi (30). DWI využíva schopnosť molekúl vody vykonávať chaotický náhodný pohyb v danom tkanive, čo je možné definovať tzv. koeficientom difúzie. Krátkodobé pôsobenie magnetického poľa (gradientu) spôsobí prechodnú zmenu v rezonančných frekvenciách a následné rozfázovanie protónov a pokles transverzálnej magnetizácie. Pôsobenie rovnakého gradientu, ale v opačnom smere spôsobí „sfázovanie“ a nárast transverzálnej magnetizácie len pre stacionárne tkanivo. Pre molekuly, ktoré medzitým zmenili svoju polohu, bude opätovné sfázovanie neúplné. Tkanivá alebo oblasti tkanív so zvýšenou difúziou budú preto v difúzne vážených obrazoch (DWI) hypointenzné. Zobrazovanie difúzie vyžaduje veľké prídavné magnetické gradienty k tým, ktoré sa používajú na priestorové kódovanie signálu. DWI, pri ktorom intenzita signálu nezávisí od smeru difúzie, sa tiež označuje ako „trace-weighted“ alebo izotropickou difúziou vážený obraz, čo je ich geometrický priemer. DWI nevyužíva kontrastné látky, čo je výhodné pre pacientov s renálnou insuficienciou a rizikom nefrogénnej systémovej fibrózy (16). Je možné použiť sekvencie so zadržaným dychom, voľným dýchaním alebo trigerिंगové sekvencie (30). Akvizície s voľným dýchaním alebo trigerिंगové akvizície majú relatívne lepšiu obrazovú kvalitu, ale za cenu dlhších akvizíčných časov (20, 21). Mechanizmus reštrikcie difúzie u pacientov s chronickým ochorením pečene nie je úplne objasnený a je pravdepodobne multifaktoriálny a závisí od nárastu fibrózneho tkaniva v pečeni, ktoré je chudobné na protóny a sekundárne spôsobujúce pokles krvného kapilárneho prietoku (19).

Perfúzne – vážené MR (PWI)

Perfúzia pečene je hodnotená pomocou sledovania vychytávania a vyplavovania („wash-out“) gadolíniovej kontrastnej látky s využitím vysokorozlišovacích T1 vážených obrazov. Perfúzne vážené MR vyšetrenie pečene je možné použiť na kvantifikáciu perfúzie celej pečene s možnosťou opakovania vyšetrenia podľa potreby, napríklad po liečbe. Opatrnosť si však vyžaduje riziko možného vzniku nefrogénnej systémovej fibrózy u pacientov so závažnou renálnou dysfunkciou (16). Prvá z troch akvizícií sa vykonáva pred intravenóznym podaním kontrastnej látky, obvyčajne 10 ml gadopentetát dimegluminu (Magnevist, Bayer HealthCare) alebo 10 ml gadobenát dimegluminu (MultiHance, Bracco Diagnostics). Obrazy sa generujú najprv počas zadržaného dychu a následne počas

voľného dýchania s celkovým akvizíčným časom vyšetrenia 3 – 5 minút.

Fibróza a cirhóza pečene je sprevádzaná sekundárnou alteráciou hepatálnej perfúzie spojenou s endoteliálnou defenestráciou a ukladaním kolagénu v Dissových priestoroch. Van Beers dokázal zvýšené hepatálne MTT (mean transit time) s použitím nízkomolekulárnej kontrastnej látky a znížený distribučný hepatálny objem s použitím vysokomolekulárnej kontrastnej látky, čo korelovalo s ukladaním kolagénu v parenchýme pečene. Annet v roku 2007 poukázal na alteráciu arteriálneho, portálneho prietoku a celkovej hepatálnej perfúzie s obrazom zvýšenia MTT pri cirhotickej pečeni v porovnaní s necirhotickou. Poukázal aj na koreláciu medzi závažnosťou ochorenia pomocou Child-Pughovej klasifikácie a stupňom portálnej hypertenzie. V prospektívnej štúdiu sledujúcej perfúzne parametre bol pozorovaný vzostup arteriálneho prietoku, MTT a distribučného objemu a pokles portálneho venózneho prietoku u pacientov s pokročilou fibrózou a cirhózou (10). Distribučný objem, MTT a arteriálny prietok mali najlepšiu senzitivitu (76,9 – 84,6 %) a špecificitu (71,4 – 78,5 %) v stanovení pokročilej fibrózy pečene v komparácii s biopsiou. Vzrastajúci distribučný objem pri cirhóze môže súvisieť so stúpajúcim intersticiálnym objemom a vzostup MTT má súvislosť s kumuláciou kolagénu v extracelulárnom Dissovom priestore, čo spôsobuje reštrikciu difúzie malých častíc (10).

MR elastografia pečene (MRE)

MRE je moderná MR zobrazovacia metóda určená na kvantitatívne stanovenie elastických vlastností parenchýmu pečene (30). Tkanivo zdravej ľudskej pečene je veľmi jemné, kvalitou porovnateľné s podkožným tukovým tkanivom. Fibroticky a cirhoticky zmenená pečeň je na pohmat tuhá a tvrdá. Elasticita parenchýmu pečene silne koreluje so stupňom hepatálnej fibrózy a stúpajúcou vaskulárnou rezistenciou a portálnym venóznym tlakom. Na podklade tejto znalosti bola vyvinutá metóda merania elasticity parenchýmu pečene MRE, vhodná na stanovenie stupňa fibrózy pečene. MRE využíva tri fázy vyšetrenia: v prvom kroku dochádza ku generovaniu mechanických vln prechádzajúcich tkanivom záujmu, v druhom kroku pohyby častíc spôsobujú propagáciu vln zachytávaných špeciálnymi MR technikami s využitím oscilácie senzitivných gradientov. V treťom kroku sa rekonštruujú pomocou inverzného algoritmu kvantitatívne mapy mechanických zmien v tkanive pečene. MRE môže byť implementovaný v štandardnom MR

systéme inštaláciou prístroja na generáciu mechanických vibrácií v pečeni pod MR kontrolou a inštaláciou špeciálnej MRE pulznej sekvencie a softvéru na generovanie MRE obrazov, tzv. MRE elastogramov. Vibrácie o frekvencii 40 – 90 Hz sú v abdomene generované pomocou zdroja nízkofrekvenčných vln. Multicentrické klinické štúdie stanovili MRE ako vhodnú metódu na diagnostiku hepatálnej fibrózy (12).

MRE meria tuhosť pečene, ktorá stúpa so závažnosťou stupňa fibrózy. Tuhosť pečene nie je ovplyvnená výskytom steatózy pečene (24, 26, 34). Štúdia porovnávala MRE a ultrazvukovú tranzientnú elastografiu (FibroScan) u 141 pacientov s chronickým ochorením pečene, MRE mala 94 % a FibroScan 84 % diagnostickú presnosť. Senzitivita MRE pre ³F2 podľa METAVIR bola 98 %, pre ³F3 95 % a pre F4 100 % (12). Prítomnosť ascitu a obezity môže mať za následok zlyhanie FibroScanu, na výsledky MRE má však len minimálny vplyv (29). Výhodou MRE je komplexný pohľad na celú pečeň, čo rieši problém nereprezentatívnej vzorky pri biopsii pečene a vzorkového objemu pri FibroScane (29). Sledovanie pacientov s chronickou chorobou pečene preukázalo koreláciu medzi MRE tuhosťou sleziny a pomocou biopsie určeným štádiom hepatálnej fibrózy. Príčinou tejto korelácie je portálna hypertenzia zvyšujúca tuhosť sleziny a zvýšenie pulzného tlaku. Ak sa tento vzťah potvrdí, je predpoklad, že MRE bude môcť neinvazívne stanoviť hodnotu portálneho venózneho tlaku. MRE má vyššiu schopnosť predikcie v diferenciacii štádií fibrózy pečene ako metóda DWI (32, 33).

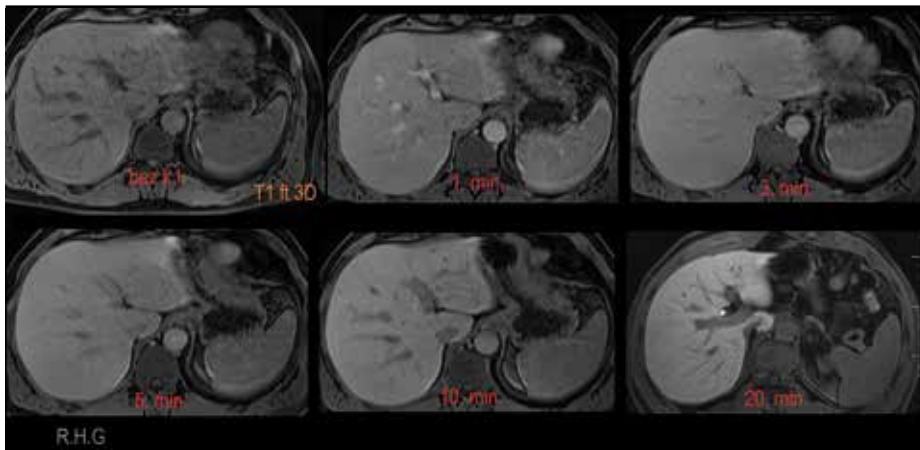
Limitácie MR metód

Hlavnou všeobecnou limitáciou je dostupnosť MR metód. Niektoré z metód, ako napríklad MRE, sú stále na Slovensku nedostupné.

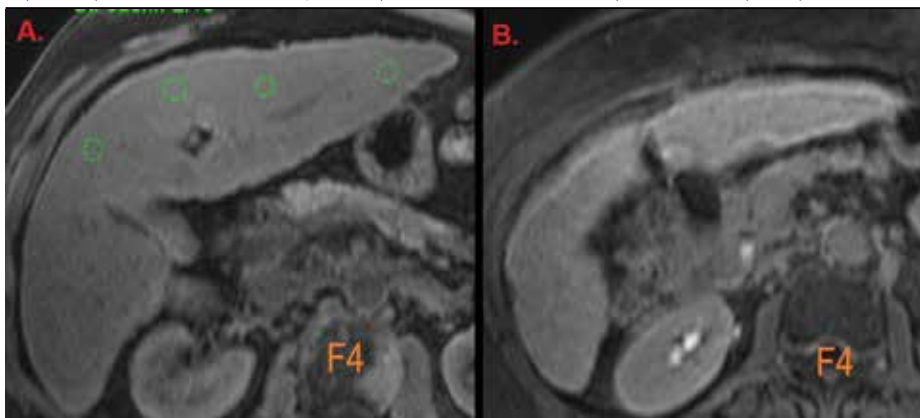
Kvalita DWI obrazu vyžaduje hlavne vyššie magnetické polia využívané pri vyšetreniach. Použitie rôznych sekvencií a metód, ako aj hardvéru sťažuje porovnanie jednotlivých štúdií medzi sebou a stále platí, že DWI metóda vyžaduje spresnenie šandardizácie metódy (30). V neposlednom rade depozity tukového tkaniva a železa môžu alterovať meranie difúzie. Iné faktory, ako pohyb srdca, limitujú zhodnotenie ľavého laloka pečene a respiračné pohyby postihujú hodnoty ADC v pravom laloku, čo vyžaduje využívať techniku zadržaného dychu, ktorá je zatažená vyšším percentom pohybových artefaktov (9).

PWI metóda, podobne ako pri DWI štúdiách selekcia parametrov a perfúzných modelov, je

Obrázok 1. Multifázové Gd-EOB-DTPA MR vyšetrenie pečene. T1 vážené 3D FS MR obrazy vytvorené na 1,5 T MR prístroji, nekонтastná fáza a fázy s použitím Gd-EOB-DTPA kontrastnej látky v 1., 3., 5. minúte a v organošpecifických 10. a 20. minúte u pacienta s chronickou hepatitídou C (vlastný zdroj)



Obrázok 2. Kompenzovaná a dekompenzovaná cirhóza v Gd-EOB-DTPA MR obraze. Kompenzovaná (A) a dekompenzovaná (B) cirhóza pečene (F4) u pacienta s chronickou hepatitídou C v T1 váženom MR obraze s použitím Gd-EOB-DTPA v 20. minúte. Hypodenzné areály a retikulácie svedčia o fibróznych septách nevyčytávajúcich Gd-EOB-DTPA. Cievny sú hypointenzné na vychytávanie látky hepatocytmi a s jej následnou exkréciou do hepatobiliárneho a renálneho systému. Pri dekompenzovanej cirhóze sú cievy strednej intenzity pre pokles vychytávania kontrastnej látky hepatocytmi. Prítomné je zvýšené vylučovanie obličkami a pokles vylučovania do biliárneho systému (vlastný zdroj)



rôzna pri rôznych typoch štúdií, čo limituje porovnanie výsledkov perfúzne vážených obrazov v jednotlivých štúdiách. Automatická analýza perfúzie so špeciálnym softvérom môže tento problém vyriešiť.

Najčastejšou príčinou zlyhania **MRE** je prítomnosť depozitov železa v parenchýme pečene, čo spôsobuje nízky signál pečene. Alternatívne MRE pulzné sekvencie umožnia odhaliť tento problém (14).

Kontrastné MR metódy využívajúce Gd-EOB-DTPA na stanovenie stupňa hepatálnej fibrózy

V histórii MR vyšetrovacích metód zohrávala a zohráva dôležitú úlohu extracelulárna kontrastná látka na báze gadolína, bežne využívaná na stanovenie ložiskových lézií a ich charakteristiky s využitím sledovania vaskularizácie ložísk. Biodistribúcia ich delí na čisto extracelulárne kontrastné látky a kombinované extracelulárne látky s organošpecifickým komponentom. Cheláty

gadolína sú dostupné v rôznych molekulách. Dostupné sú kombinované kontrastné látky vyvinuté na diagnostiku ložiskových zmien pečene, gadobenate dimeglumín (MultiHance, Bracco) a gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriaminpentaacetická kyselina (Gd-EOB-DTPA), známa ako „gadoxetate disodium“ (Primovist, Bayer Schering Pharma) (18).

Farmakokinetika a farmakodynamika Gd-EOB-DTPA pri cirhóze pečene

U pacientov s včasnou a dobre kompenzovanou cirhózou je farmakokinetika aj farmakodynamika molekuly Gd-EOB-DTPA identická s necirhotickou pečeňou. T1-relaxivita Gd-EOB-DTPA je vyššia v porovnaní s bežnými extracelulárnymi kontrastnými látkami (3). Pri pokročilej alebo dekompenzovanej cirhóze sa môžu vyskytnúť tri podstatné zmeny správania sa molekuly (27). Typické je oslabené a oneskorené parenchýmové vysycovanie pomocou Gd-EOB-DTPA, oslabená a oneskorená biliárna

exkrécia a predĺžené krvné vaskulárne poodovanie v podobe vysycovania ciev, tzv. „blood pool“ efekt Gd-EOB-DTPA (7). Vysycovanie parenchýmu pečene po 10. minúte signifikantne stúpa (86,3 %, $p < 0,001$) a stabilizuje sa v 20. minúte (86,5 % po 20. minúte $p = 0,223$) (31) (obrázok 1). V porovnaní so zdravou pečeňou cirhotická pečeň môže mať oslabené vysycovanie v organošpecifickej hepatocytárnej fáze vyšetrenia pomocou Gd-EOB-DTPA a vrchol krivky vysycovania je posunutý. Vrchol vysycovania pri zdravej pečeni dosahuje v 20. minúte (11), vrchol pri cirhotickej pečeni dosahuje kontrastná látka v 40. minúte a neskôr. Pri zdravej pečeni Gd-EOB-DTPA prechádza do žlčových ciest, kde intraluminálne enhancuje. Intraluminálne sa kontrastná látka objavuje už v 5. minúte po aplikácii kontrastnej látky intravenózne (7). Tento enhancement závisí od vychytávania molekuly hepatocytmi s následnou exkréciou do biliárneho systému. Alterované vychytávanie Gd-EOB-DTPA hepatocytmi a následné vylučovanie do žlče pri cirhóze pečene znižuje intenzitu signálu v žlčových cestách (22). Maximálna signálová intenzita biliárnych ductov dosiahla maximum v 30. minúte po podaní Gd-EOB-DTPA (28). Gd-EOB-DTPA je prínosné aj pre kontrastnú MR cholangiografiu (MRC) u pacientov so zdravou pečeňou. Intenzívny signál hlavného žlčovodu sa objavuje pri zdravej pečeni 5 – 15 minút od podania Gd-EOB-DTPA (7), vrchol intenzity signálu môže byť u cirhotikov posunutý. Použitie Gd-EOB-DTPA u cirhotikov pre MRC je nevhodné.

Fibróza a cirhóza pečene

Normálny zdravý parenchým pečene je homogénny, výrazne hyperintenzný v hepatocytárnej fáze. Cirhotická pečeň má variabilný charakter vysycovania a homogenity parenchýmu. Pri pokročilej alebo dekompenzovanej cirhóze pečene dochádza k redukcii hepatocelulárneho vychytávania Gd-EOB-DTPA, keď má pečeň jednoliaty obraz, cievy, parenchým aj žlčové cesty majú podobný intermediárny signál (obrázok 2). Pri včasnej a kompenzovanej cirhóze je zachované hepatocelulárne vychytávanie Gd-EOB-DTPA, parenchým je hyperintenzívny, heterogénny, nehomogénny. Heterogenita je spojená s tvorbou nodulácií a zmenami signálovej intenzity s obrazom siete hypodenzných fibrotických jaziev, ktoré môžu mať charakter jemných, hrubých, nodulárnych alebo konfluujúcich formácií (7). Pri fibróze a cirhóze sa zobrazuje miežkovitá distribúcia fibrotických sept v blízkosti hepatocelulárnych nodulácií v parenchýme. Pretože fibrotické septá neob-

sahujú hepatocyty, zobrazujú sa ako hypointenzívne v hepatocytárnej organošpecifickej fáze vyšetrenia. V závislosti od hrúbky a denzity fibrotických sept sa môžu zobrazovať ako jemné alebo hrubé retikulácie (7). Konfluujúca fibróza môže byť difúznej alebo fokálnej distribúcie, spojená s atrofiou parenchýmu a kapsulárnou retrakciou najčastejšie lokalizovanou v prednom a mediálnom segmente pečene (2). Fokálna fibróza vytvára tzv. „maselike“ fenomén, ktorý si je možné zameniť s HCC. Po podaní extracelulárnej gadolínovej kontrastnej látky je oneskorené vysycovanie fibrotických línií typické v MR obraze, čo ale neplatí pre Gd-EOB-DTPA v hepatocytovej fáze, keď sú fibrotické línie hypointenzívne a okolité masy hepatocytov hyperintenzívne (4).

Nojiri porovnával biopticky verifikované stupne fibrózy pečene F0 – F4 s nameranou signálovou intenzitou (SI) pomocou ROI v hepatobiliárnej fáze 1,5T MR vyšetrenia u 149 pacientov s HCV infekciou. Použil 4 metódy: 1. Relatívny enhancement (RE): (postkontrastná intenzita signálu (SI) – nekontrastná IS)/nekontrastná IS. 2. Pomer IS pečene a intervertebrálneho disku (LI): postkontrastné (SI pečene/SI disku)/nekontrastné (SI pečene/SI disku). 3. Pomer IS pečene a svalu (LM): postkontrastné (SI pečene/SI svalu)/nekontrastné (SI pečene/SI svalu). 4. Pomer SI pečene a sleziny (LS): postkontrastné SI (SI pečene/SI sleziny)/nekontrastné SI (SI pečene/SI sleziny). Porovnával skupiny F0 – F1 verus F2 – F4, alebo F0 – F2 verus F3 – F4, alebo F0 – F3 verus F4, hodnota LI v 25. minúte (LI25) mala najvyššiu AUROC (0,88; 0,87; 0,87) na stanovenie stupňa fibrózy u pacientov s chronickou hepatitídou C (23).

Chen pomocou dynamického kontrastného MR vyšetrenia (DCE-MR) s Gd-EOB-DTPA porovnával tri skupiny pacientov podľa METAVIR. Použil dva modely na meranie hodnôt DCE-MRI, dvojité jednodokompartmentový vstupný model s meraním arteriálneho toku (Fa), portálneho venózneho toku, celkového hepatálneho toku, arteriálnej frakcie (ART), distribučného objemu a priemerného tranzitného času. Našiel 4 signifikantné rozdiely medzi necirhotickou pečťou a miernou fibrózou pečene. Najlepším prediktorom bol arteriálny tok Fa (AUROC: 0,701). DCE-MR s využitím Gd-EOB-DTPA je neinvazívna metóda merajúca viaceré perfúzne parametre, ktoré korelujú so stupňom fibrózy pečene (13).

V našom výskume sme stanovili stupne hepatálnej fibrózy **u pacientov s chronickou hepatitídou B a C pomocou dynamickej magnetickej rezonancie (MR) s použitím 10 ml organošpecifickej kontrastnej látky Gd-EOB-**

DTPA (0,25 mmol/ml), (Gadoxetic acid). Cieľom bola vzájomná diferenciácia troch skupín pacientov, s miernou hepatálnou fibrózou (F1 – F2) (n = 30), s pokročilou hepatálnou fibrózou (F3 – F4) (n = 30) a kontrolnej vzorky bez hepatálnej fibrózy (F0) (n = 15) porovnaná s bioptickým nálezom hodnoteným podľa klasifikácie METAVIR. Dynamické MR vyšetrenia boli vykonané pomocou 1,5 T MR prístroja Symphony Siemens podľa štandardného protokolu na vyšetrenie pečene pomocou Gd-EOB-DTPA používaného na bežnú diagnostiku HCC. Hodnotené boli fázy vyšetrenia v 10. a 20. minúte. Sledovaný počet pacientov (n = 75) s chronickou hepatitídou B a C s histologicky verifikovanou fibrózou podľa METAVIR bol n = 60 (F1 – F4), kontrolná vzorka zdravých pacientov n = 15 (F0). Kritérium „A“ pre F3 a F4 fibrózu boli: maximálna hodnota „region of interest“ (ROI) v 10. minúte ROI < 200, súčasne prítomná nehomogenita parenchýmu mierneho, stredného alebo ťažkého stupňa a súčasne hodnotená mierna alebo výrazná nepravidelnosť povrchu pečene. Alternatívne kritérium „B“ pre F3 a F4: nehomogenita parenchýmu stredného alebo ťažkého stupňa a súčasne výrazná nepravidelnosť povrchu pečene. Kritériá C pre skupinu F0: maximálna hodnota ROI v 10. a 20. minúte ROI > 350, súčasne homogénna pečť, prípadne nehomogenita parenchýmu mierneho stupňa a súčasne hladký povrch pečene. Pacienti nespĺňajúci ani jedno z kritérií A, B alebo C boli zaradení do skupiny F1 – F2 (mierny stupeň hepatálnej fibrózy). Výsledky boli spracované v štatistickom programe SPSS 15,0; s použitím Pearson Chi-square testu za účelom porovnania dvoch diagnostických metód, stanovenia stupňa fibrózy pomocou MR a biopsie **s významnosťou 78,131 (p = 0,000)**. Pearsonovo R, Spearmanova korelácia a Kappa vyšli ako štatisticky vysokosignifikantné (p = 0,000). Predbežné výsledky potvrdili, že MR vyšetrenie pečene s použitím organošpecifickej kontrastnej látky Gd-EOB-DTPA je podľa experimentálne stanovených kritérií A, B, C možné použiť na diferencovanie ľahkého stupňa fibrózy (F1 – F2) od pokročilých (F3 – F4) stupňov. Dynamické MR zároveň definuje stupeň funkčnej poruchy hepatocytov pri hepatálnom poškodení u pacientov s hepatitídou B a C, ktorá koreluje so stupňom poškodenia pečene.

Záver

Fibróza a cirhóza pečene predstavujú častý a na terapiu náročný chorobný stav vyžadujúci drahú liečbu, ktorej nevyhnutným základom je znalosť štádia stupňa postihnutia pečene, tzv. stagingu fibrózy. V súčasnosti zlatým štandardom

v diagnostike fibrózy stále ostáva invazívna ihlová biopsia pečene, ktorej reprezentatívnosť sa v posledných rokoch v odborných kruhoch často spochybňuje. Riziká vyplývajúce z invazívnosti biopsie pečene, potreba hospitalizácie pacienta a strach pred výkonom boli podnetom na hľadanie neinvazívnych metód určenia stupňa fibrózy pečene. Pacienti s difúznym ochorením pečene sú často diagnostikovaní a sledovaní pomocou moderných zobrazovacích rádiologických metód, ako je ultrasonografia (US), tranzitná elastografia (TE) a magnetická rezonancia (MR). US je obvyčajne prvá neinvazívna zobrazovacia metóda používaná pri suspektnej cirhóze, pri fibróze pečene je však nepoužiteľná. Tranzitná elastografia umožňuje kvantifikovať tuhosť parenchýmu, na základe ktorej určuje stupeň fibrózy, a je vhodná na neinvazívne stanovenie rôznych stupňov fibrózy, je však málo dostupná. V súčasnosti sa začínajú využívať moderné MR techniky difúzne vážených obrazov (DWI), MR spektroskopie (MRS), MR elastografie (MRE) a techniky kvantifikácie fibrózy a funkcie pečene pomocou dynamického multifázového MR vyšetrenia s použitím organošpecifických kontrastných látok typu Gd-EOB-DTPA, ktoré by mohli nahradiť invazívne metódy v stanovení stupňa hepatálnej fibrózy pečene. Výhodou MR metód je aj včasná diagnostika hepatocelulárneho karcinómu v teréne cirhózy pečene, ktorý je pomerne častý u pacientov s cirhózou pečene. Účelom práce je poukázať na nové možnosti diagnostiky fibrózy a cirhózy pečene a na ich možnosť indikovania lekármi internistických odborov.

Literatúra

1. Anthony PP, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*. 1978;31:395–414.
2. Baron RL, et al. From the RSNA refresher courses: screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging – opportunities and pitfalls. *RadioGraphics*. 2001;21:117–132.
3. Bokacheva L, et al. Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;57:1012–1018.
4. Brancatelli G, et al. Arterially enhancing liver lesions: significance of sustained enhancement on hepatic venous and delayed phase with magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2007;31:116–124.
5. Bruix J, et al. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–1236.
6. Colloredo G, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology*. 2003;39:239–244.
7. Cruite I, et al. Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 2, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Cirrhotic Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195:29–41.

8. De Franchis R, et al. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005;43:167–176.
9. Do RGK, et al. Diagnosis of Liver Fibrosis and Cirrhosis With Diffusion-Weighted Imaging: Value of Normalized Apparent Diffusion Coefficient Using the Spleen as Reference Organ. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195:671–676.
10. Hagiwara M, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging – initial experience. *Radiology*. 2008;246:926–934.
11. Hamm B, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*. 1995;195:785–792.
12. Huwart L, et al. MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *European Radiology*. 2008;18:2535–2541.
13. Chen BB, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *European Radiology*. 2012;22:171–180.
14. Ichikawa S, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2012;11(4):291–297.
15. Ito K, et al. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology*. 1999;211(3):723–726.
16. Kanal E, et al. ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188:1447–1474.
17. Kim H, et al. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three-point IDEAL. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59:521–527.
18. Kobayashi S, et al. Intrahepatic periportal high intensity on hepatobiliary phase images of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: imaging findings and prevalence in various hepatobiliary diseases. *Japanese Journal of Radiology*. 2013;31(1):9–15.
19. Kovač JD, et al. Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases. *European Journal of Radiology*. 2012;81:2500–2506.
20. Kwee TC, et al. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breath-hold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2008;28:1141–1148.
21. Lewin M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46:658–665.
22. Nilsson H, et al. Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009;29:1323–1331.
23. Nojiri S, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in HCV-infected patients using EOB-MR imaging. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013. doi: 10.1111/jgh.12181.
24. Noworolski MS, et al. Liver Steatosis: Concordance of MR Imaging and MR Spectroscopic Data with Histologic Grade. *Radiology*. 2012;264:88–96.
25. Okazaki H, et al. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2000;175(6):1677–1681.
26. Qayyum A, et al. MRI Steatosis Grading: Development and Initial Validation of a Color Mapping System. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(3):582–588.
27. Ringe, I et al. Gadaxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195:13–28.
28. Takao, H et al. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *European Journal of Radiology*. 2011;77(2):325–329.
29. Talwalkar JA, et al. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology*. 2008;47:332–342.
30. Taouli B, et al. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193:14–27.
31. Van Kessel CS, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterization. *European Radiology*. 2012;22(10):2153–2160.
32. Wang QB, et al. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(1):239–247.
33. Wang Y, et al. Assessment of Chronic Hepatitis and Fibrosis: Comparison of MR Elastography and Diffusion-Weighted Imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196:553–561.
34. Yin M, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5:1207–1213.

MUDr. René Hako

Železničná NsP

Železničné zdravotníctvo Košice, s. r. o.

Masarykova 9, 040 01 Košice

rene.hako@slovanet.sk

