

PRACA POGLĄDOWA

Metody oceny zapalenia, zwłóknienia i stłuszczenia wątroby

Assessment of inflammation, fibrosis and liver steatosis

Anatol Panasiuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny,
Białystok, Polska

ADRES DO KORESPONDENCJI: Anatol Panasiuk, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku, 15-540 Białystok, ul. Żurawia 14, e-mail: anatol@panasiuk.pl

STRESZCZENIE

W ostatniej dekadzie dokonał się istotny postęp w diagnostyce nieinwazyjnej chorób wątroby. Wdrożenie diagnostyki nieinwazyjnej do praktyki klinicznej znacząco zredukowało, ale nie wyeliminowało konieczności biopsji wątroby. Łączenie metod inwazyjnej z nieinwazyjnymi powinno być stosowane w diagnozowaniu i efektywnym monitorowaniu przewlekłych chorób wątroby. Obrazowe badania nieinwazyjne mają również cenną zaletę – możliwość prognozowania przebiegu choroby, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby. Badania te pozwalają lepiej kwalifikować pacjentów z marskością wątroby do różnych grup ryzyka. Przy wysokich wartościach Fibroscanu wzrasta m.in. ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku oraz rozwoju pierwotnego raka wątroby. Nowe technologie oceniające sprężystość tkanki wątrobowej, takie jak ARFI, i-Sonic czy MRI elastografia, w najbliższych latach prawdopodobnie rozszerzą panel metod stosowanych przez hepatologów o nowoczesną diagnostykę nieinwazyjną.

SŁOWA KLUCZOWE: biopsja wątroby, testy nieinwazyjne, stłuszczenie wątroby, włóknienie wątroby.

ABSTRACT

The last decade is characterized by significant progress in the noninvasive diagnostics of the liver diseases. Introducing this method into the clinical practice reduced, but did not eliminate, the necessity of liver biopsy. The invasive methods combined with non-invasive ones should be incorporated into the diagnostics and effective monitoring of chronic liver diseases. Non-invasive imaging investigations has also another advantage, i.e. the possibility of prognosis of the disease, specifically in patients with liver cirrhosis. These examinations help qualify patients with liver cirrhosis to various risk groups. The risk of bleeding from oesophageal varices and HCC development can increase at high values of Fibroscan. New technologies that evaluate the liver tissue elasticity (ARFI, i-Sonic, MRI elastography) will surely enrich hepatologists in modern non-invasive diagnostics.

KEY WORDS: liver biopsy, non-invasive tests, liver steatosis, liver fibrosis.

METODY OCENY ZAPALENIA WĄTROBY

Przewlekłe choroby wątroby stanowią poważny problem społeczny ze względu na niekorzystne następstwa, włącznie z marskością, niewydolnością wątroby, niekiedy kończą się przeszczepieniem tego narządu. Znanych jest wiele czynników indukujących choroby wątroby, wśród nich są czynniki wirusowe. Długotrwałe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) oraz typu B (*hepatitis B virus* – HBV) ma zwykle charakter postępujący, a progresja zapalenia i zwłóknienia w wątrobie może w konsekwencji prowadzić do niewydolności tego narządu. Tempo zmian morfologicznych w wątro-

bie jest zróżnicowane. Wpływa na to wiele czynników, m.in. zaburzenia metaboliczne, wiek, w którym doszło do zakażenia, indywidualna reakcja układu immunologicznego na infekcję, konsumpcja alkoholu. Ocena stopnia zmian morfologicznych w wątrobie ma zasadniczy wpływ na strategię postępowania z pacjentem.

Biopsja wątroby

Dotychczas, pomimo pojawiania się nowych, nieinwazyjnych metod, złotym standardem w diagnostyce chorób wątroby jest biopsja wątroby. Przyjmuje się,

TABELA 1. Skala aktywności zapalnej w wątrobie (*grading*) w klasyfikacji Scheuera (1991) [3]

G0	G1	G2	G3	G4
nieobecny	minimalny naciek zapalny w przestrzeniach wrotnych	naciek zapalny zajmujący < 50% przestrzeni wrotnej	naciek zapalny zajmujący > 50% przestrzeni wrotnej i/lub wokół blaszki granicznej	intensywny naciek zapalny wokół blaszki granicznej, wrotno-wrotne mostki zapalne

że optymalny bioptat wątroby powinien mieć minimum 20 mm i/lub zawierać minimum 11 przestrzeni wrotnych [1]. Nie istnieje jeden, uniwersalny system oceny morfologicznej. Histopatolodzy korzystają najczęściej z 3–4 skal zapalenia i zwłóknienia, m.in. Scheuera, METAVIR, Ishaka, Knodela.

Lokalizacja i rozległość nacieku zapalnego są generalnie podstawą do określenia stopnia nasilenia zapalenia wątroby (minimalne, łagodne, umiarkowane oraz ciężkie aktywne zapalenie wątroby). Pierwszą, powszechnie przyjętą klasyfikacją oceniającą aktywność zapalną (*histology activity index* – HAI) jest dość skomplikowana skala numeryczna zaproponowana przez Knodella (1981), która brała pod uwagę [2]:

- 1) zapalenie okołowrotne oraz mostkującą martwicę (0–10 pkt),
- 2) śródzrakową degenerację oraz lokalną martwicę (0–4 pkt),
- 3) zapalenie wrotne (0–4 pkt).

Kombinacja tych trzech parametrów określa aktywność zapalną (HAI) w wątrobie (0 pkt – bez zapalenia, 1–4 pkt – minimalne zapalenie, 5–8 pkt – łagodne zapalenie, 9–12 pkt – umiarkowane zapalenie, 13–18 pkt – znaczące zapalenie). Zmodyfikowana przez Ishaka klasyfikacja HAI również znajduje zastosowanie w niektórych ośrodkach hepatologicznych. Inne klasyfikacje histologiczne zapalenia, takie jak powszechnie stosowana skala Scheuera czy METAVIR, są dużo prostsze i opierają się na 4–5-punktowej skali zapalenia (tab. 1.).

Diagnostyka nieinwazyjna

W diagnostyce nieinwazyjnej zapalenia wątroby nie dysponujemy wieloma testami. Najbardziej znany, zwalidowany jest ActiTest – komercyjny test, który ocenia stopień aktywności zapalnej. Znalazł on, łącznie z FibroTestem, zastosowanie w kompleksowej analizie aktywności zapalno-martwiczej oraz zwłóknienia w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby [4].

METODY OCENY WŁÓKNIENIA WĄTROBY

U chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby postęp zwłóknienia jest zwykle różny i zmienny w czasie. Progresja zwłóknienia nie ma charakteru stałego, liniowego i zależy od wielu czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Dodatkowo duże znaczenie ma in-

dywidualna reakcja układu odpornościowego, która utrudnia określenie postępu choroby u konkretnego chorego. Zaktywowane zapaleniem procesy fibrogenyzy powodują kumulację włókien tkanki łącznej w miejscach martwicy hepatocytów, co prowadzi do powstania rodzaju blizn łącznotkankowych utrzymujących integralność struktur wątroby. Jest to proces ewolucyjnie przydatny, ale do pewnych granic. Staje się on nieodwracalny po osiągnięciu krytycznej masy tkanki łącznej określanej jako marskość wątroby. Oznaczenie rozległości (*staging*) tkanki łącznej w wątrobie jest niezbędne do wyznaczenia indywidualnej strategii postępowania z chorym. Do osiągnięcia tego celu można posługiwać się jedną lub najlepiej kilkoma metodami diagnostycznymi – inwazyjną i nieinwazyjnymi [5]. Optymalnie, pierwszą ocenę zwłóknienia należałoby dokonać poprzez analizę obrazu mikroskopowego bioptatu wątroby (tab. 2.).

Metody nieinwazyjne

Do monitorowania zwłóknienia niewątpliwie najbardziej przydatne są metody nieinwazyjne. Dynamicznie rozwijająca się diagnostyka nieinwazyjna jest spowodowana zwiększającą się liczbą osób wymagających kontrolowania zwłóknienia wątroby w trakcie leczenia przeciwvirusowego. Badania nieinwazyjne są przeznaczone również dla osób z chorobami wątroby, u których istnieją istotne przeciwwskazania do wykonywania inwazyjnej diagnostyki, m.in. z zaburzeniami krzepnięcia, marskością wątroby, ciężką trombocytopenią, torbielami, naczyniakami wątroby, ogniskowym rozrostem guzkowym wątroby (*focal nodular hyperplasia* – FNH) (tab. 3.).

Wiele testów surowicznych jest przydatnych w określeniu zaawansowanego zwłóknienia wątroby, jednak ich czułość i swoistość w wykrywaniu umiarkowanego zwłóknienia nadal jest niewystarczająca. Nie ma pojedynczego markera surowiczego, który prawidłowo określałby stopień progresji zwłóknienia wątroby. Łączenie kilku testów może istotnie przyczynić się do poprawy skuteczności diagnostycznej oraz być przydatne do badania stopnia zwłóknienia wątroby dużych grup osób zakażonych HCV [9].

Ograniczeniem testów surowicznych jest ich nieswoistość dla zwłóknienia wątroby. Istnieją sytuacje kliniczne wpływające na ograniczenie ich swoistości, takie jak: zapalenie, zespoły hiperbilirubinemii, hemoliza (tab. 4.).

TABELA 2. Najczęściej stosowane skale włóknienia [2, 3, 6, 7]

Knodell (1981)	Scheuer (1991)	METAVIR (1996)	Ishak (1995)
0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia	0 – brak włóknienia
1 – włóknienie wrotne	1 – włóknienie wrotne	1 – włóknienie wrotne i okołowrotne bez tworzenia przegród	1 – włóknienie w niektórych przestrzeniach wrotnych z obecnością lub bez krótkich przegród
–	2 – włóknienie okołowrotne, tworzenie się przęseł wrotno-wrotnych	2 – włóknienie wrotne i okołowrotne z pojedynczymi przegradami wrotno-wrotnymi	2 – włóknienie w większości przestrzeni wrotnych z obecnością lub bez krótkich przegród
3 – włóknienie przęsłowe (mostki wrotno-wrotne lub wrotno-centralne)	3 – jw., tworzenie przęseł wrotno-centralnych	3 – jw., liczne przegrody włókniste, bez przebudowy marskiej	3 – włóknienie w większości przestrzeni wrotnych z nielicznymi mostkami wrotno-wrotnymi
4 – marskość	4 – marskość	4 – marskość	4 – włóknienie wrotne z licznymi mostkami wrotno-wrotnymi i wrotno-centralnymi
			5 – bardzo liczne mostki wrotno-wrotne i wrotno-centralne z nielicznymi guzkami regeneracyjnymi (niepełna marskość)
			6 – marskość

TABELA 3. Nieinwazyjne metody oceny włóknienia [5, 8]

Metody laboratoryjne			
wskaźniki bezpośrednie	wskaźniki pośrednie		Metody fizyczne
	proste	zaawansowane	
ELFGa FibroMeter FibroSpect II Hepascore wskaźnik Leroya MP3 SHASTA	AAR AP (wskaźnik wiek-płytki) APRI APRI zmodyfikowane (przez BMC) CDS FIB-4 Fibroindex wskaźnik Fornsa Kings Score wskaźnik Pohl	FibroTest API PGA PGAA	Fibroscan ARFI elastografia czasu rzeczywistego klasyczne metody obrazowe (USG, MRI) elastografia MRI

TABELA 4. Panel nieinwazyjnych testów serologicznych oraz test Fibroscan w zakażeniu HCV – ich swoistość w różnych stadiach włóknienia wątroby [5, 8]

Testy	AUC, F2-4	AUC, F4
FibroTest	0,79	0,80
ELF	0,77	NA
FibroSpect II	0,83	NA
APRI	0,78	0,87
Fibroscan	0,83	0,95

NA – nie określono

Metody diagnostyki obrazowej

Elastografia wątroby umożliwia pomiar sprężystości tkanki wątrobowej poprzez odzwierciedlenie ilości tkanki łącznej lub włóknistej. Istnieją różne metody pomiaru w zależności od producenta aparatury (Echo-sens, Toshiba, Simens, Philips). Fibroscan wykonuje pomiary (z użyciem fal o niskiej częstotliwości 50 Hz)

przy ograniczonych możliwościach w obrazowaniu struktur w wątrobie, co w istotny sposób wpływa na wyniki badań. Ograniczeniem są również fałszywe wyniki badań u osób po posiłku, z ostrym zapaleniem wątroby, cholestazą, otyłością, niewydolnością krążenia itp. Do zalet zalicza się szybkość uzyskania wyniku badania (do 5 min), powtarzalność pomiarów, możliwość wykonania w warunkach szpitalnych oraz ambulatoryjnych, również przez średni personel medyczny. W ostatnich latach na rynku pojawiają się nowe metody elastografii. Metoda ARFI (*acoustic radiation force impulse*) zastosowana w aparatach Simens przy użyciu fal ultradźwiękowych ocenia prędkość (mierzoną w m/s) oraz rozpraszanie się sygnału akustycznego w wątrobie i obrazuje zmiany ogniskowe oraz włóknienie w wątrobie [10]. Wydaje się, że bardzo ważna klinicznie jest nowa metoda i-Sonic (Toshiba), która pozwala na ocenę włóknienia (mierzonego w kPa) w połączeniu z „klasycznym” obrazowaniem USG wątroby.

METODY OCENY STŁUSZCZENIA WĄTROBY

Stłuszczenie wątroby jest najczęstszą chorobą wątroby u osób dorosłych, a ostatnio często stwierdzaną również u dzieci [11]. Przyczyn stłuszczenia hepatocytów jest wiele, jednak do głównych zalicza się zaburzenia metaboliczne z towarzyszącą insulinoopornością oraz alkohol. W świadomości chorych, a nawet części lekarzy, choroba ta, ze względu na niemal całkowity brak objawów klinicznych, pozornie nie stanowi zagrożenia. Dane epidemiologiczne wskazują jednak na wyższe ryzyko wystąpienia marskości wątroby oraz raka pierwotnego wątroby w tej grupie chorych. Niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) może przebiegać w postaci izolowanego stłuszczenia wątroby (*simple steatosis*) lub niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH).

Biopsja wątroby jest nadal uznawana za złoty standard w diagnostyce stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*alcoholic steatohepatitis* – ASH) oraz NASH [12]. Ta inwazyjna procedura przyczynia się do rozpoznania zaawansowania procesu chorobowego, jednak wynik badania patomorfologicznego nie zmienia w zasadzie postępowania terapeutycznego z chorym [13]. Zwykle biopsję wykonuje się u chorych, u których obok stwierdzonego stłuszczenia wątroby (w badaniu ultrasonograficznym) istnieje podejrzenie innej nierozpoznanej patologii wątroby, która mogłaby być przyczyną przewlekłe podwyższonych aktywności aminotransferaz. Do diagnostyki NAFLD została opracowana przez Kleinera i wsp. (2005) półilościowa klasyfikacja morfologiczna stosowana u dzieci oraz dorosłych [14]. Indeks NAS (*NAFLD Activity Score*) uwzględnia stopień stłuszczenia, zapalenia płacikowego oraz zwyrodnienia balonowatego hepatocytów (tab. 5.).

TABELA 6. Testy nieinwazyjne oceniające stłuszczenie wątroby [4]

SteatoTest	diagnostyka stłuszczenia wątroby
AshTest	diagnostyka ciężkiego alkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ASH) u osób nadużywających alkoholu
NashTest	diagnostyka niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby u chorych z nadwagą, insulinoopornością, cukrzycą, hiperlipidemią

TABELA 7. Skale nieinwazyjnych testów oceniających stłuszczenie wątroby

SteatoTest	AshTest	NashTest
S0 brak stłuszczenia	H1 miminalne ASH	N0 wykluczenie NASH
S1 minimalne stłuszczenie, < 5% hepatocytów ze stłuszczeniem	H2 umiarkowane ASH	N1 rozpoczynające się NASH
S2 umiarkowane stłuszczenie, 6–32% hepatocytów ze stłuszczeniem	H3 ciężkie ASH	N2 NASH
S3–S4 ciężkie stłuszczenie, 33–100% hepatocytów ze stłuszczeniem		

TABELA 5. Klasyfikacja NAS (*NAFLD Activity Score*) wg Kleinera i wsp. [14]

Cecha	Punkcja	Rozległość zmian
stłuszczenie	0	< 5%
	1	5–33%
	2	33–66%
	3	> 66%
zapalenie śródrazikowe	0	brak ognisk
	1	< 2 ogniska/200x
	2	2–4 ogniska/200x
	3	> 4 ogniska/200x
zwyrodnienie balonowate hepatocytów	0	brak
	1	pojedyncze hepatocyty lub zrazik
	2	większość hepatocytów lub zrazik

Interpretacja NAS: < 2 pkt – wyklucza NASH, 3–4 – wartość graniczna, 5–8 – potwierdza NASH

Półilościowe oceny stłuszczenia wątroby są przydatne w praktyce klinicznej, gdyż umożliwiają m.in. monitorowanie zaawansowania choroby oraz porównywanie wyników między ośrodkami. Dostępne są komercyjne testy oceniające stłuszczenie wątroby (tab. 6., 7.). Testy te są algorytmami parametrów kliniczno-biochemicznych (wiek, płeć, masa ciała, wzrost, α 2-makroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1, całkowita bilirubina, ALT, AST, GGT, glukoza na czczo, trójglicerydy, cholesterol).

Rozpoznanie NAFLD w codziennej praktyce ustala się na podstawie stwierdzenia podwyższonej aktywności aminotransferaz, stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych (USG), przy wykluczeniu innych przyczyn stłuszczenia wątroby (HBV i HCV, chorób metabolicznych, autoimmunologicznych, toksycznych itp.).

Ostatnio poszerza się możliwość oceny ilościowej stłuszczenia dzięki połączeniu badania USG z elasto-

grafia. FibroScan jest przydatnym badaniem monitorującym włóknienie wątroby u osób z NAFLD. Nie jest jednak możliwe zróżnicowanie NASH od prostego stłuszczenia wątroby przy użyciu metod obrazowych (USG, tomografia komputerowa, elastografia). Metody obrazowe, takie jak: USG, tomografia komputerowa, są nieskuteczne w przypadku stłuszczenia obejmującego mniej niż 20–30% hepatocytów ze stłuszczeniem. Spektroskopowy rezonans magnetyczny jest pomocny w obrazowaniu stłuszczenia, ale nie opracowano dotychczas metody oceny stopnia zaawansowania choroby [15, 16].

PODSUMOWANIE

W ostatniej dekadzie dokonał się znaczny postęp w diagnostyce nieinwazyjnej chorób wątroby. Wdrożenie diagnostyki nieinwazyjnej w praktyce klinicznej znacząco zredukowało konieczność biopsji wątroby, ale jej nie wyeliminowało [17]. Łączenie metod inwazyjnych z nieinwazyjnymi powinno być stosowane w diagnozowaniu i efektywnym monitorowaniu przewlekłych chorób wątroby. Obrazowe badania nieinwazyjne mają również cenną zaletę – możliwość prognozowania przebiegu choroby, zwłaszcza u osób z marskością wątroby. Badania te pozwalają lepiej kwalifikować pacjentów z marskością wątroby do różnych grup ryzyka. Przy wysokich wartościach Fibroscanu wzrasta m.in. ryzyko krwawienia z żyłaków przełyku oraz wystąpienia pierwotnego raka wątroby [18]. Nowe technologie oceniające sprężystość tkanki wątrobowej, takie jak ARFI, i-Sonic czy MRI elastografia, w najbliższych latach prawdopodobnie rozszerzą panel metod stosowanych przez hepatologów o nowoczesną diagnostykę nieinwazyjną.

PIŚMIENNICTWO

- Asselah T, Marcellin P, Bedossa P. Improving performance of liver biopsy in fibrosis assessment. *J Hepatol* 2014 Mar 17 [Epub ahead of print].
- Knodel RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-4.
- Poynard T, Lassailly G, Diaz E, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One* 2012; 7: e30325.
- Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010; 59: 861-6.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
- Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE Biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821-7.
- Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* 2012; 57: 281-7.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-13.
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeated liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-6.
- Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 874-80.
- Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, et al. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 665-74.
- de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 911-8.
- Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-906.
- Kim SU, Lee JH, Kim Do Y, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e36676.