

# Tranzientní elastografie – přínos v hodnocení vývoje jaterního onemocnění

Nikola Uzlová<sup>1</sup>, Nikola Mejzlíková<sup>1</sup>, Soňa Fraňková<sup>2</sup>, Pavla Libicharová<sup>1</sup>, David Nosek<sup>1</sup>, Ivan Rychlík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

## Souhrn

Tranzientní elastografie je ultrasonografické vyšetření založené na metodě měření tuhosti jaterní tkáně. Jedná se o ověřenou metodu, která je určena k neinvazivnímu hodnocení stupně jaterní fibrózy a která je již zavedena do klinické praxe. V kontextu celosvětově rozšířeného screeningu virových hepatitid (chronických virových hepatitid B a C) a s narůstající efektivitou jejich terapie, stejně jako se vzrůstající prevalencí nealkoholového ztučnění jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) roste i potřeba vyšetření hepatologem. Nyní více než dříve potřebujeme neinvazivní, rychlou, bezpečnou, levnou a spolehlivou metodu k vyšetřování pacientů s chronickým jaterním onemocněním. Novou oblastí využití elastografie se jeví použití k měření tuhosti sleziny jako predikce přítomnosti jícnových varixů či k měření tuhosti, resp. stupně fibrózy transplantované ledviny. Cílem tohoto přehledového článku je podat souhrnný pohled na metodu tranzientní elastografie, její principy, výhody i nástrahy, včetně jejího využití v praxi.

**Klíčová slova:** cirhóza – fibróza – štěp ledviny – tranzientní elastografie

## Transient elastography – role in the assessment of the liver disease development

### Summary

Transient elastography, an examination based on the liver stiffness measurement, is a method validated for the non-invasive liver fibrosis staging. This method was recently successfully introduced into routine clinical practice. In accordance with the global- wide screening of viral hepatitis (chronic viral hepatitis type B and type C) and with the increasing effectiveness of antiviral therapy, as well as with the increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the part of population requiring the care of hepatologists is certain to increase. Now more than ever we need a non-invasive, fast, safe, inexpensive and reliable method for evaluating patients with chronic liver disease. A new area of use of elastography appears to be used to measure the stiffness of the spleen as a prediction of the presence of esophageal varices or the stiffness (or rather fibrosis) of transplanted kidneys. The aim of this review is to provide a comprehensive view of transient elastography, its principles, advantages and pitfalls, including its use in everyday clinical practice.

**Key words:** cirrhosis – fibrosis – renal allograft – transient elastography

### Úvod

Jaterní fibróza a cirhóza jsou nevyhnutelným důsledkem chronického jaterního onemocnění. Diagnostika fibrózy se dosud opírala o histologický průkaz v jaterní biopsii. Bylo otázkou času, kdy potřeba kvantitativně a neinvazivně měřit tuhost jaterní tkáně povede k rozvoji sofistikované techniky, jako je elastografie. Výzkum na tomto poli byl zahájen teprve v 80. letech 20. století. Klinicky nejvíce ověřenou metodou je kvantitativní elastografie provedená metodou **Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE™)**, tedy mechanickým energetickým impulzem. Přístroj Fibroscan® (Echosens, France), který je

založen na metodě VCTE™, je čím dál tím častěji používán v každodenní rutinní praxi. Vyšetření se tak stalo alternativou k jaterní biopsii v diagnostice jaterní fibrózy a cirhózy jater [1]. Druhým typem elastografie je metoda s ultrasonografickým silným impulzem zahrnující bodovou elastografii **Acoustic Radiation Force Impuls (ARFI)** a **2D shear wave elastografii (SWE)**. Jejich výhodou je integrace do konvenčního ultrasonografického (USG) přístroje.

### Princip metody

Tranzientní elastografie (Vibration-controlled transient elastography – VCTE), přístroj FibroScan® (Echosens, Paris,

France), pracuje na principu užití Youngova modulu pružnosti. Jedná se o jednoúčelový ultrasonografický (USG) přístroj k měření tuhosti jaterní tkáně. Principem metody je měření rychlosti propagace USG vlny v závislosti na pružnosti (resp. tuhosti) vyšetřované tkáně.

VCTE měří rychlost příčné vlny (shear wave) procházející játry. Vyšetřovací sonda obsahuje USG transducer, který vysílá a snímá mechanickou vlnu (vibraci) generovanou nízkou frekvencí (50 Hz). Vyšetřovací sonda je umístěna do mezižeberního prostoru vpravo (6.–8. mezižebří), nad pravý lalok jaterní, obvykle do místa, v němž by byla prováděna jaterní biopsie (zhruba na spojnici mečovitého výběžku hrudní kosti a střední axilární čáry), **obr. 1**. Rychlost odražené příčné vlny je měřena v hloubce 2,5–6 cm od kožního povrchu, je konvertována použitím Hookova zákona do tzv. Liver Stiffness Measurement (LSM) – měření jaterní tuhosti. Výsledná hodnota tuhosti jaterní tkáně je vyjádřena na základě Youngova modulu pružnosti v kilopaskalech (kPa) [1,2]. Výsledek vyšetření je udáván jako medián všech platných měření tuhosti při běžném vyšetření. Software automaticky vypočítá i poměr interkvartilového rozpětí a mediánu hodnot všech platných měření (IQR/medián), který nemá přesáhnout 30 % hodnot LSM > 7,1 kPa. Výrobce doporučuje provést alespoň 10 platných měření [3]. Uvedený způsob měření tak umožňuje získat konzistentní odhad tuhosti jater. S novějšími typy zařízení vyšetření obvykle trvá 2–5 min. Vyšetřovanou oblastí je váleček jaterní tkáně o délce 40 mm a průměru 10 mm (jeho skutečná velikost však závisí na vlnové délce příčné vlny). Tento objem je asi 200krát větší než je objem tkáně obvykle získaný při perkutánní necílené jaterní biopsii (váleček 20 × 1 mm) [1,2].

**Obr. Vyšetření pacienta přístrojem FibroScan® 502**



## Limity vyšetření – zkreslující faktory

Hlavním omezením použití přístroje FibroScan je přítomnost ascitu a významné obezity u vyšetřované osoby, a to vzhledem ke skutečnosti, že v tekutině se příčné vlny nešíří a tuková tkáň jejich šíření významně tlumí. V případě přítomnosti ascitu přístroj není schopen provést měření, avšak víme, že ascites je již sám o sobě známkou pokročilého jaterního onemocnění. Měření je možno provést po úplné eliminaci ascitické tekutiny. Existují další důležité zkreslující jevy měření tuhosti jaterní tkáně zahrnující zánět, cholestázu, městnavá játra a příjem potravy před vyšetřením [4].

Tloušťka podkožní tkáně může mít za následek silné aberace ultrasonografických anebo příčných vln. V důsledku toho dochází k chybám měření, nebo dokonce není možné pacienta vyšetřit. Reprodukovatelnost VCTE byla validována na více skupinách, poprvé v roce 2007. Tato skupina zahrnovala 800 pacientů, u kterých bylo provedeno vyšetření VCTE, z nichž 2,4 % mělo neurčitý výsledek [5]. Faktory významně spojené se selháním vyšetření zahrnovaly zvýšení indexu tělesné hmotnosti (Body Mass Index – BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , steatózu a nízký stupeň fibrózy. Podobně i v dalších studiích bylo prokázáno selhání metody, které při BMI > 40  $\text{kg/m}^2$  dosáhlo až 88 % vyšetřených [5]. Studie autorů Castéra et al, prokázala selhání metody u pacientů s BMI > 30  $\text{kg/m}^2$  (odds ratio – OR 7,5). Konečně selhání metody je spojeno i se zkušenostmi vyšetřujícího, který provedl méně než 500 vyšetření [6]. Nicméně, nyní je k dispozici i tzv. XL sonda, která tato omezení překonává díky změně proporcí a nastavení vyšetřovací sondy.

Kromě obezity může mít vliv na LSM v podstatě jakýkoliv proces, který mění jaterní viskoelasticitu. Zánět jater, akutní nebo chronický, může vést k falešně zvýšeným hodnotám LSM. Nevýrazná steatóza sama o sobě nemá vliv na VCTE na rozdíl od steatohepatitidy. Extrahepatální cholestáza, hepatální městnání kardiogenní etiologie, ukládání amyloidu a požití jídla před vyšetřením jsou situace, u kterých byl prokázán vliv na tuhost jater při měření VCTE. V neposlední řadě hraje úlohu i zkušenost vyšetřujícího. Obecně platí, že vyšetřující by ideálně měl mít provedeno více než 500 vyšetření, aby získal potřebnou rutinu [4].

Stručně řečeno, existuje několik faktorů, které je třeba brát v úvahu z pohledu kvality vyšetření. V současné době je doporučováno provedení alespoň 10 platných měření provedených v jednom místě pravého laloku jater, s maximálním poměrem IQR/medián 30 %, pouze pokud je konečný výsledek měření tuhosti jater > 7,1 kPa [7,8]. Dřívější podmínka, že úspěšnost měření LSM musí být minimálně 60 %, již neplatí. Úspěšnost měření není relevantním kritériem. Pacienti by měli být vyšetřeni nalačno, alespoň 2 hod, v ideálním případě 3 hod po jídle (**tab. 1**) [9–11]. Měl by být brán zřetel na elevaci aktivity jaterních aminotransferáz nad 3násobek normy, která je známkou aktivního jaterního onemocnění, což vede ke zkreslení měření ve smyslu nadhodnocení výsledků (falešná pozitivita).

**Kritéria spolehlivého vyšetření**

- minimálně 10 platných měření provedených v jednom místě v pravém laloku jater
- poměr IQR/medián  $\leq 30\%$ , pouze pokud je hodnota LSM  $> 7,1$  kPa
- vyšetření provádět minimálně 2, ideálně 3 hod po jídle

**Hodnocení výsledků vyšetření**

Tuhost jaterní tkáně se zvyšuje se stupněm fibrózy, což bylo prokázáno v mnoha srovnávacích studiích s histologickými nálezy především u pacientů s chronickou hepatitidou B a C, cholestatickými onemocněními, alkoholickou chorobou jater a v poslední době i s nealkoholovým ztučením jater. Na základě metaanalýzy zahrnující 38 studií byl pro diagnostiku významné fibrózy, u níž byla průměrná AUROC 0,84 (0,82–0,86), resp. 0,91 po zavzetí pouze kvalitní jaterní biopsie, stanovena optimální hodnota cut-off 7,7 kPa. Pro diagnózu cirhózy byla průměrná AUROC 0,94 (0,93–0,95), resp. 0,99 a po zavzetí pouze kvalitní jaterní biopsie, s optimální hodnotou cut-off 13,0 kPa [1,2].

Na základě studie, která porovnávala histopatologické obrazy s hodnotami LSM, byly stanoveny všeobecné cut-off hodnoty pro jednotlivá stadia fibrózy v korelaci s Metavir skóre [12]. Na základě mnoha studií pak byla výrobcem navržena skórovací tabulka, která koreluje s histologickou klasifikací Metavir a je evaluována dle etiologie jaterního onemocnění (tab) [13–15]. Tato tabulka slouží jako vodítko k interpretaci výsledků měření a konečné zhodnocení je na ošetřujícím lékaři.

**Hodnocení fibrózy u pacientů s chronickou virovou hepatitidou C**

Nejvíce studií, na základě kterých byly stanoveny klíčové parametry pro vyšetření, bylo provedeno u pacientů s chronickou virovou hepatitidou C (HCV). V některých z nich byla prokázána korelace mezi histologicky verifikovanou významnou zánětlivou aktivitou se zvýšenými hodnotami ALT se vzrůstající hodnotou LSM. Tak jak byla u těchto pacientů histologicky potvrzena stadia F0–F2, tak při vyšetření přístrojem FibroScan byly některé hodnoty rovny přítomnosti cirhózy. Tyto nálezy

byly podpořeny dalšími vyšetřeními, podle nichž došlo k poklesu LSM v průběhu antivirové terapie [15].

**Hodnocení fibrózy u pacientů s chronickou virovou hepatitidou B**

Indikace k léčbě chronické virové hepatitidy B (HBV) je založena na tíži zánětlivého poškození, tedy sérových koncentracích ALT v séru, hodnotách HBV DNA a často i histologickém nálezu. Vzhledem k ovlivnění LSM při zánětlivé odpovědi v játrech byl navržen speciální algoritmus pro použití VCTE u HBV. Při normálních hodnotách ALT a hodnotách LSM 6,0–9,0 kPa biopsii provádět nemusíme, avšak při zvýšení ALT nad horní limit a při hodnotách LSM 7,0–12,0 kPa bychom měli biopsii zvážit [4,16].

**Hodnocení fibrózy u pacientů s NAFLD**

V USA je prevalence NAFLD 46 % a nealkoholické steatohepatitidy (Non-Alcoholic Steatohepatitis – NASH) 12 % [4]. Přesná prevalence těchto onemocnění v České republice není známa [17]. Vzhledem k rostoucímu počtu pacientů s NAFLD je v zájmu lékařské veřejnosti zajistit screeningovou metodu, která by odhalila stupeň pokročilosti tohoto onemocnění, navíc s ohledem na nízkou finanční náročnost a prakticky žádná rizika spojená s výkonem. VCTE je schopna posoudit stupeň fibrózy nebo přítomnost cirhózy, nikoli však diferencovat prostou steatózu od NASH. Problém nastává u pacientů s BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, u nichž tato metoda selhává až v 20–25 % [18]. Zavedením XL sondy byla překonána tloušťka podkožního tuku, tedy vzdálenost od kožního povrchu k povrchu jater, jak prokázaly i některé studie, které se tímto problémem zabývaly [4]. Ve srovnání s M sondou má XL sonda větší průměr špičky, nižší centrální frekvenci a větší amplitudu kmitu. Měření tuhosti jater tudíž probíhá ve větší hloubce (3,5–7,5 cm). U pacientů s BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> tak došlo ke snížení selhání metody o polovinu, tj. z 50 % u M sondy na 25 % u osob vyšetřovaných XL sondou. Několik vyšetřujících zjistilo, že LSM podle XL sondy je nižší než u M sondy až o  $1,7 \pm 2,3$  kPa [19,20]. Ačkoli tato nová sonda zlepšuje spolehlivost VCTE u obezních pacientů, je nutný další

**Tab. Korelace mezi LSM (kPa) a stadiem fibrózy ve vztahu k etiologii jaterního onemocnění.**  
Upraveno podle [13–15]

	F0-F1	F1-F2	F2	F2-F3	F3	F3-F4	F4
HCV	1,5–7,1	7,2–8,7	8,7–9,5	9,5–12,5		12,5–14,5	$> 14,5$
HBV	1,5–7,2	–	7,2–8,1	8,1–10,5	10,5–11,0	11,0–18,2	$> 18,2$
HCV/HIV	1,5–7,2	–	–	7,2–11,9	–	11,9–14,5	$> 14,6$
HCV (rekurence)	1,5–6,3	6,3–7,9	7,9–8,5	–	8,5–11,9	11,9–14,5	$> 14,5$
NAFLD	1,5–7,0		7,0–8,7	–	8,7–10,9	–	$> 10,9$
alkohol	1,5–7,5		7,5–9,5	–	9,5–12,5	–	$> 12,5$
cholestatáza	1,5–7,0		7,0–8,7	–	8,7–10,9	–	$> 10,9$

**alkohol** – alkoholové poškození jater s normální hladinou jaterních enzymů **HBV** – chronická virová hepatitida B **HCV** – chronická virová hepatitida C **HCV/HIV** – koinfekce HCV a HIV **HCV (rekurence)** – rekurence HCV po transplantaci jater **LSM** – měření jaterní tuhosti/Liver Stiffness Measurement **NAFLD** – nealkoholové ztučení jater/Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

výzkum ke stanovení hodnoty cut-off pro vyšší BMI ke zlepšení spolehlivosti a přesnosti vyšetření.

### Vyšetření pacientů s alkoholickou chorobou jater

Alkoholická choroba jater je hlavně v počátečních stadiích charakterizována perisinusoidální fibrózou, při pokročilém nálezů cirhózou a přítomností významného zánětu, což vede ke zkrácení LSM. Abstinence může dramaticky ovlivnit výsledky VCTE. Abstinence je spojena s poklesem LSM zhruba o 4,9 kPa. LSM se signifikantně snižuje již po 7 dnech abstinence, což má za následek snížení odhadovaného stadia fibrózy [21]. Vzhledem k této skutečnosti musí lékař při vyšetření brát v úvahu současné množství konzumovaného alkoholu a přítomnost možné alkoholické steatohepatitidy [4].

### Cholestatická onemocnění

Zkušenosti s VCTE u biliárních onemocnění jater jsou omezené. Extrahepatální cholestáza zvyšuje tuhost jater u všech pacientů. U nemocných s primární biliární cholangiitidou (PBC) jsou cut-off hodnoty tuhosti pro pokročilou fibrózu (F3-F4) a cirhózou 9,8, resp. 17,3 kPa, LSM 9,8 kPa byla spojena s OR 72,7 (95 % CI: 11,0–1488,2) indikující přítomnost pokročilé fibrózy. V poslední době je zkoumána role VCTE u pacientů s PBC léčenou kyselinou ursodeoxycholovou. Autoři zjistili, že celková míra progresu je  $0,48 \pm 0,21$  kPa za rok, ale nebyla zjištěna žádná progresu ve stadiích Metavir [22].

### Predikce progresu jaterního onemocnění

Zvýšení tuhosti jater koreluje s tíží portální hypertenze. VCTE může predikovat významnou portální hypertenzi (jaterní žilní tlakový gradient/Hepatic Venous Pressure Gradient – HVPG  $\geq 10$  mm Hg), přítomnost jícnových varixů a vyšší riziko krvácení. Pacienti s výsledky LSM  $\leq 20$  kPa a trombocyty  $> 150\,000$  nemusí podstupovat endoskopické vyšetření [23]. Poměrně novou záležitostí v tranzientní elastografii je měření tuhosti sleziny, což má rovněž za cíl predikovat tíži portální hypertenze. Tuhost sleziny ukazuje městnání ve slezině, a tím reflektuje tlak v portálním systému. Je však zapotřebí uspořádat více studií k měření tuhosti sleziny. Poprvé byla tato metoda popsána v roce 2011. Optimální cut-off bylo 52,5 kPa, AUROC činilo 0,74 pro predikci přítomnosti varixů [24].

### Portální hypertenze a dekompenzace jaterní cirhózy

Metaanalýza u 150 francouzských pacientů, kteří podstoupili transjugulární jaterní biopsii a měření portálního tlaku, z nichž 59 % mělo cirhózu, byla LSM  $\geq 21$  a HPVG  $\geq 10$  mm Hg. Cut-off 11,7 kPa měl pozitivní prediktivní hodnotu (Positive Predictive Value – PPV) a negativní prediktivní hodnotu (Negative Predictive Value – NPV) z 77,4 % a 93,1 % v uvedeném pořadí, zatímco 21,0 kPa měl PPV a NPV 92,5 % a 90,7 % v uvedeném pořadí [25]. V retrospektivní americké studii, která analyzovala

124 pacientů s cirhózou, kteří podstoupili endoskopii, z nichž 63 mělo jícnové varixy, bylo zjištěno, že tuhost jater s cut-off 20 kPa podle VCTE přinesla PPV a NPV pro přítomnost varixů 80 a 75 %. Ukázalo se, že VCTE je stejně účinná jako měření tlakového gradientu v predikci klinické dekompenzace pacientů s cirhózou [4]. Další studie ukázala, že u pacientů s cirhózou na podkladě PBC, kteří byli opakovaně vyšetřováni VCTE, došlo ke zvýšení tuhosti jater, která byla spojena s klinickými důsledky, jako je dekompenzace, transplantace jater nebo úmrtí. Stejně tak v kohortě 128 korejských pacientů s cirhózou při hepatitidě B bylo cut-off 19 kPa pro riziko rozvoje klinické dekompenzace včetně hepatocelulárního karcinomu [26].

### Jícnové varixy

Rumunská studie na 1 000 pacientech s cirhózou jater prokázala, že průměrné hodnoty LSM u 647 pacientů bez jícnových varixů nebo s varixy 1. stupně byly statisticky významně nižší než u 353 pacientů s významnými varixy ( $26,29 \pm 0,60$  kPa vs  $45,21 \pm 1,07$  kPa,  $p < 0,0001$ ). Na základě výsledků tak stanovili cut-off hodnotu 31 kPa pro přítomnost jícnových varixů s citlivostí 83 % (95% CI: 79,73–85,93 %) a specifitou 62 % (95% CI: 57,15–66,81 %), PPV (95% CI: 72,72–79,43 %) a 71,3 % NPV (95% CI: 66,3–76,05 %) (AUROC 0,7807,  $P < 0,0001$ ). Průměrné hodnoty LSM u pacientů s pozitivní anamnézou variceálního krvácení (165 pacientů) byly statisticky signifikantně vyšší než u pacientů bez proběhlého krvácení (375 pacientů). Pro predikci krvácení z jícnových varixů byla stanovena cut-off hodnota na 50,7 kPa se senzitivitou 53,33 % a specifitou 82,67 % [27].

V roce 2013 byla provedena metaanalýza zahrnující 3 644 pacientů (18 studií) s cílem posoudit schopnost LSM v predikci portální hypertenze, stejně jako přítomnosti a velikosti jícnových varixů. Celková citlivost a specifita byla 0,90 (95% CI: 0,81–0,95) a 0,79 (95% CI: 0,58–0,91) pro významnou portální hypertenzi a 0,87 (95% CI: 0,80–0,92) a 0,53 (95% CI: 0,36–0,69) u jícnových varixů a 0,86 (95% CI: 0,71–0,94) a 0,59 (95% CI: 0,45–0,72) u velkých jícnových varixů. Metaanalýza prokázala, že tranzientní elastografie je dobrým nástrojem pro identifikaci portální hypertenze, nicméně pro predikci přítomnosti či velikosti jícnových varixů se zdá být nedostatečná [28].

### Hepatocelulární karcinom

Cirhóza jater je současně prekancerózou hepatocelulárního karcinomu (HCC). HCC má celosvětově 3. největší mortalitu mezi nádorovými onemocněními celkově. 80–90 % HCC vzniká v terénu cirhózy. Multicentrická retrospektivní studie zahrnující 432 pacientů s cirhózou jater a s LSM  $\geq 20$  kPa prokázala, že riziko HCC se zvyšuje se vzrůstajícími hodnotami LSM. U 41 pacientů, kteří byli 3 roky vyšetřováni přístrojem FibroScan, se rozvinul hepatocelulární karcinom. Pacienti s LSM 30–40 kPa mají trojnásobně vyšší riziko rozvoje HCC než pacienti s LSM 20–25 kPa. Riziko stoupá statisticky signifikantně na

4,8násobek u LSM > 40 kPa. FibroScan umožňuje spolehlivou neinvazivní stratifikaci rizika rozvoje HCC [29].

### Regrese jaterní fibrózy

Tranzientní elastografie umožnila častější sledování pacientů s HCV po antivirové terapii. V posledních letech přibývá studií, které dokazují přítomnost regrese jaterní fibrózy a reverzibilitu jaterní cirhózy, nejvíce studií s chronickými virovými hepatitidami C a B. Studie na 91 pacientech s HCV a LSM > 7,0 kPa prokázala signifikantní pokles tuhosti jaterní tkáně již během terapie a další pokles po ukončení antivirové terapie po dosažení setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response – SVR). Vyšetření provedené dříve než 6 měsíců po ukončení terapie odráží spíše regresi nekroinflamatorního procesu než regresi jaterní fibrózy. Signifikantní pokles LSM je detekovatelný až po 1,5–3 letech sledování [30].

### Kazuistika

Na našem pracovišti se opakovaně setkáváme s poklesem LSM během a po antivirové terapii. Jako příklad uvádíme kazuistiku 57letého pacienta s HCV. Pacient byl poprvé léčen v roce 2010 kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu. Na počátku terapie došlo k výraznému zvýšení virové nálože, proto došlo k předčasnému ukončení terapie. Následně došlo ke konverzi na genotyp 2. Pacient byl u nás poprvé vyšetřen v roce 2013, tehdy výsledky byly LSM 23,3 kPa (F4 dle Metavir). Bylo rozhodnuto o zahájení antivirové terapie, opět pegylovaným interferonem a ribavirinem a počátkem roku 2014 byla zahájena 6měsíční terapie. Další kontrola proběhla ke konci roku 2014, po ukončení terapie. Naměřené hodnoty LSM poklesly na 17,7 kPa, tedy o 5,6 kPa, odpovídající stále stadiu F4. Poslední kontrola proběhla na konci roku 2015 při SVR 16 měsíců, s normálními laboratorními hodnotami jaterních enzymů. Vyšetření ukázalo pokles hodnot LSM na 8,9 kPa, tedy do stadia fibrózy F2.

Výsledkem je pokles LSM o 2 stupně dle Metavir. Vstupně se tedy nemuselo jednat o přítomnost cirhózy jater, ale pravděpodobně o těžkou fibrózu s aktivně probíhajícím zánětem, který měl za následek nadhodnocení vyšetření. Prvotní pokles LSM po terapii hodnotíme jako vymizení nekroinflamatorního procesu. Další pokles LSM by již mohl být regresí fibrózy. U tohoto pacienta by měla proběhnout další kontrola, zda dochází k další regresí fibrózy. Na místě je potom posouzení, zda je nutné pacienta nadále sledovat v poradně i po úspěšné terapii. U pacientů, kteří měli před léčbou stadiem fibrózy F3 a F4, se dle současných poznatků doporučuje provádět i nadále screening HCC. Naopak pacienti, kteří měli před léčbou F0–2 je možné po roce negativní hladiny HCV RNA vyřadit z dispenzarizace, pokud nemají jinou jaterní nemoc [31].

### Hodnocení stupně steatózy

Technika vyvinutá pomocí VCTE k hodnocení stupně steatózy se nazývá Controlled Attenuation Parameter (CAP). Jedná se o algoritmus založený na zeslabení

ultrasonografických vln ve steatotických játrech. Sleduje rychlost atenuace USG vln při průchodu játry o frekvenci 3,5 MHz. CAP používá stejná data jako LSM a je hodnocen pouze v případech, že je měření platné. Vyjadřuje se v decibelech na metr. V původní práci, v níž bylo vyšetření porovnáváno s histologickými nálezy [32], měl CAP AUROC 0,91, 0,95 a 0,89 pro stupeň steatózy 1, 2 a 3. Stejní autoři poté hodnotili 615 pacientů s chronickou HCV, u nichž CAP měl AUROC 0,80, 0,86 a 0,88 pro stupně steatózy 1, 2 a 3. Vzhledem k tomu, že steatóza je reverzibilním markerem odrážejícím potenciální jaterní poškození, je CAP slibnou vyšetřovací metodou k hodnocení rizik a zvolení vhodné terapeutické strategie pro lékaře v běžné klinické praxi. Klinické využití CAP u NASH a netrpělivě očekáváno je v kombinaci s XL sondou [4].

### Neinvazivní hodnocení fibrózy ledvinného štěpu

Vzhledem k fyzikálním limitacím přístroje FibroScan není možné hodnotit orgány uložené hlouběji pod kožním povrchem. Proto není možné použít FibroScan např. na vyšetření ledvin, nicméně využití jeho potenciálu se jeví jako reálné při vyšetření transplantované ledviny, která se obvykle ukládá do pravé jámy kyčelní a je tudíž dobře přístupná vyšetření. Chronické poškození štěpu (Chronic Allograft Injury – CAI) je nejběžnějším případem selhání štěpu ledviny po prvním roce po transplantaci. Německá studie z Berlína provedená na 57 pacientech, z nichž 20 podstoupilo též biopsii ledvinného štěpu, prokázala, že tuhost štěpu ledviny signifikantně koreluje s rozsahem intersticiální fibrózy [33]. Další studie, provedená v Heidelbergu, zahrnující 164 pacientů po transplantaci ledviny, prokázala signifikantní tuhost ledviny u histologicky verifikované pokročilé fibrózy. Tuhost ledviny (Kidney Stiffness – KS) rovněž korelovala s hodnotami reálních funkcí, resp. glomerulární filtrace [34].

### Závěr

Vyšetření tranzientní elastografií je přínosem v rutinní praxi při hodnocení pokročilosti jaterního onemocnění převážně u pacientů s chronickými virovými hepatitidami a nově i u pacientů s metabolickým onemocněním jater (NAFLD). Rozumné využívání VCTE zahrnuje výběr vhodných kandidátů nebo alespoň zohledňování zkreslujících faktorů. Za minimum je považována znalost základního onemocnění, BMI (obezita), hodnota ALT, tedy posouzení míry zánětu, alkalické fosfatázy (přítomnost cholestázy) a to, zda je pacient nalačno. Konečné zhodnocení je vždy na ošetřujícím hepatologovi, který je dobře obeznámen s anamnézou a laboratorními výsledky pacienta.

Je doporučeno výsledky VCTE posuzovat s dalšími sérologickými markery fibrózy, jako je Fibrotest, Hepascore, FIB4 (Fibrosis-4) nebo AST to Platelet Ratio Index (APRI) [4]. Souhlasné testy jsou považovány za vzájemně se potvrzující, nesouhlasné testy mohou být opakovány v odstupu a biopsie je vyhrazena pro pacienty, u nichž zůstávají nesouhlasné výsledky nevyře-



šeny. Pokud máme stanovenou diagnózu cirhózy jater, je tranzientní elastografie vhodná ke sledování progresu onemocnění a stratifikaci rizika rozvoje portální hypertenze, jícnových varixů a hepatocelulárního karcinomu. V éře nových přímo působících antivirotik, která mají téměř 100% úspěšnost, se do popředí zájmu dostává i sledování regrese jaterní fibrózy a reverzibility cirhózy.

## Literatura

- Sandrin L, Oudry J, Bastard C et al. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®). Dostupné z WWW: <<https://www.intechopen.com/books/liver-biopsy/non-invasive-assessment-of-liver-fibrosis-by-vibration-controlled-transient-elastography-fibroscan>>.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(12): 1705–1713.
- Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Multicentric Group from ANRS/HC/EP23 FIBROSTAR Studies. *Hepatology* 2013; 57(3): 1182–1191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.25993>>.
- Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (Vibration-Controlled Transient Elastography): Where Does It Stand in the United States Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(1): 27–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.039>>.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56(7): 968–973. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.111302>>.
- Castéra L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51(3): 828–835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23425>>.
- Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49(4): 1083–1089. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22748>>.
- Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57(3): 1182–1191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.25993>>.
- Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009; 29(10): 1500–1506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x>>.
- Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013; 8(3): e58742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058742>>.
- Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013; 58(1): 65–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26343>>.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 960–974. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.034>>.
- de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(6 Suppl 1): 58–67. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73994-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73994-0)>.
- Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010542. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010542.pub2>>.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2): 454–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23312>>.
- Chan HL, Wong GL, Choi PC et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16(1): 36–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x>>.
- Ehrmann J, Hůlek P. *Hepatology*. 2. vyd. Grada: Praha 2014. EAN 24780214. ISBN 978–80–247–8021–4.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2): 454–462. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23312>>.
- Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55(1): 199–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24624>>.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(12): 1862–1871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.331>>.
- Trabut JB, Thépot V, Nalpas B et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36(8): 1407–1411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01737.x>>.
- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56(1): 198–208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.25599>>.
- de Franchis R. [Baveno VI Faculty]. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3): 743–752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>>.
- Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M et al. Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(1): 164–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x>>.
- Bureau C, Metivier S, Peron JM et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(12): 1261–1268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03701.x>>.
- Kim SU, Lee JH, Kim DY et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012; 7(5): e36676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036676>>.
- Sporea I, Rațiu I, Sirli R et al. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011; 17(17): 2206–2210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i17.2206>>.
- Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33(1): 62–71. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.12003>>.
- Adler M, Larocca L, Trovato FM et al. Evaluating the risk of hepatocellular carcinoma in patients with prominently elevated liver stiffness measurements by FibroScan: a multicentre study. *HPB (Oxford)* 2016; 18(8): 678–683. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.05.005>>.
- Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(6): 656–663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04765.x>>.
- [European Association for the Study of the Liver]. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1): 153–194. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>>.

32. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. [Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network]. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20701>>.

33. Arndt R, Schmidt S, Loddenkemper Ch et al. Noninvasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography – a pilot study. *Transpl Int* 2010; 23(9): 871–877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01057.x>>.

34. Sommerer C, Scharf M, Seitz Ch et al. Assessment of renal allograft fibrosis by transient elastography. *Transpl Int* 2013, 26(5): 545–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/tri.12073>>.

**MUDr. Nikola Uzlová**

✉ [nikola.uzlova@gmail.com](mailto:nikola.uzlova@gmail.com)

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha  
[www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz)

*Doručeno do redakce 23. 11. 2017*

*Přijato po recenzi 19. 3. 2018*