

# Ocena włóknienia wątroby z użyciem badania elastografii u pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą.

Sabina Więcek (1,2), Piotr Fabrowicz (2,3), Halina Woś (4), Bożena Kordys-Darmolinska (2), Maciej Cebula (3), Katarzyna Gruszczynska (2,3) Urszula Grzybowska-Chlebowczyk (1,2)

1. Klinika Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny 2. Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice 3. Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny 4. Akademia Techniczno-Humanistyczna, Bielsko-Biała

## WPROWADZENIE.

Mukowiscydoza (CF) jest uwarunkowaną genetycznie przewlekłą chorobą wieloukładową, dotyczącą przede wszystkim układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, w tym wątroby i trzustki. Nieprawidłowości wątrobowe dotyczą jedynie 5-20% pacjentów z mukowiscydozą, jednak skracają czas przeżycia i pogarszają jakość życia. Chorobę wątroby to najczęstsza pozapłucna przyczyna zgonu pacjentów z CF.

Zmiany wątrobowe w przebiegu mukowiscydozy to zespół złożonych procesów włóknienia, zapalenia, remodelingu, apoptozy i cholestazy w następstwie nieprawidłowego funkcjonowania białka CFTR, reakcji immunologicznych oraz odpowiedzi na stres oksydacyjny.

Najczęstszymi zmianami w obrębie wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy są: ogniskowe włóknienie, stłuszczenie wątroby, żółciowa marskość wątroby, nadciśnienie wrotne i/lub kamica pęcherzyka żółciowego. U większości chorych z mukowiscydozą przebieg powikłań wątrobowych jest początkowo bezobjawowy.

Poszukiwane są nieinwazyjne badania wykrywające wczesne zmiany w obrębie wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy. Badaniem takim wydaje się być badanie elastografii. Elastografia dynamiczna jest metodą pozwalającą na nieinwazyjną, ilościową ocenę twardości mięszu (a tym samym pośrednio włóknienia) wątroby poprzez pomiar prędkości rozchodzenia się fali akustycznej w mięszu wątroby.

## CEL PRACY.

była ocena włóknienia wątroby z użyciem elastografii u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaną mukowiscydozą oraz porównanie jej z innymi testami oceniającymi włóknienie wątroby (APRI, Fibrotest).

## PACJENCI I METODYKA.

- Badaniem objęto 41 pacjentów, w wieku 2-21 lat (średni wiek 9.6lat), 24 dziewczynki (58.5%) oraz 17 chłopców (41.5%) z rozpoznaną mukowiscydozą
- W analizie uwzględniono wiek, płeć, objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oceniających funkcję egzo i endokrynną trzustki (elastaza w kale, wskaźnik kwaśnego steatokrytu w stolcu, stężenie glukozy w surowicy krwi), laboratoryjne parametry uszkodzenia komórki wątrobowej i cholestazy (AIAT, AspAT, GGTP, FA, albumina, bilirubina, INR, kwasy żółciowe).
- U wszystkich pacjentów wykonano elastografię (SSWE), oznaczono wskaźnik APRI oraz Fibrotest.
- Badaną grupę pacjentów podzielono na 2 podgrupy z rozpoznaniem na podstawie kryteriów Debray CFLD oraz bez. Kryteria Debray uwzględniają nieprawidłowości w badaniu fizykalnym : hepato/splenomegalia, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych odzwierciedlających uszkodzenie komórki wątrobowej oraz cholestazę a także nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym. Podgrupę 1 stanowiło 16 dzieci (39%) z rozpoznaną CFLD, wśród nich było 7 chłopców (43.75%) oraz 9 dziewczynek (56.25%). Pacjenci byli w wieku 2-18 lat (średni wiek wynosił 9.31 lat). Podgrupę 2 stanowiło 25 pacjentów (61%) bez rozpoznanej CFLD - 10 chłopców (40%) oraz 15 dziewczynek (60%), w wieku 2.5-21 lat , średni wiek wynosił 9.88 lat.

- APRI wyliczono przy użyciu formuły  $Wai + wsp [AST/dolna\ norma(ULN)]/liczba\ p\lytek \times 10^{9/L} \times 100$ .
- Fibrotest został wyliczony z funkcji logarytmicznej uwzględniającej:  $\alpha 2$ -macroglobulinę, A1 apolipoproteinę, haptoglobulinę, stężenie bilirubiny, aktywność GGTP oraz AST z uwzględnieniem wieku i płci. Wartości <0,25 (F0) były uznane jako prawidłowe.
- Kryteria włączenia- rozpoznana mukowiscydoza, potwierdzona badaniem genetycznym, w wieku 2-21 lat. Uzyskana zgoda pacjenta oraz opiekunów prawnych na udział w badaniu.
- Kryteria wykluczenia- wiek poniżej 2 lat. Brak zgody na udział w badaniu.

Stopień włóknienia wątroby	Metavir skala	Szywność wątroby (kPa)
Brak włóknienia	F0-F1	< 3.95
Włóknienie wrotne z obecnością przegrodów łącznotkankowych	F2	≤ 3.95 < 7.0
Włóknienie z licznymi przegrodami łącznotkankowymi ale nie marskość wątroby	F3	≤ 7.0 < 9.7
Marskość wątroby	F4	≥ 9.7

Tab.1 Skala oceny włóknienia wątroby w badaniu elastografii.

**ANALIZA STATYSTYCZNA** została przeprowadzona z użyciem procedur dostępnych w licencjonowanym oprogramowaniu MedCalc v17.7. Zmienne ilościowe zostały przedstawione w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (zmienne o rozkładzie normalnym) lub mediany i rozstęp międzykwartylowego (zmienne o rozkładzie odbiegającym od normalnego/skośnym). Charakter rozkładu oceniono testem Shapiro-Wilka. Zmienne jakościowe przedstawiono w postaci wartości bezwzględnej i odsetka. Różnice międzygrupowe dla zmiennych ilościowych oceniono analizą wariancji (zmienne o rozkładzie normalnym) lub Kruskala-Wallis (zmienne o rozkładzie skośnym). W przypadku wykazania znamiennych różnic w zakresie wielu grup w teście ANOVA lub Kruskala-Wallis, przeprowadzono analizę typu post-hoc. W stosunku do zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. Zależność między zmiennymi ilościowymi badano z wykorzystaniem analizy korelacji rang Spearmana. Kryterium znamienności przyjęto na poziomie  $p < 0,05$ .

## WYNIKI.

W obrazie klinicznym analizowanych pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą dominowały: objawy ze strony układu oddechowego (38/41 -92.7%), niewydolność trzustki (36/41-87.8%), zaburzenia odżywienia (14/41- 34.1%). Cechy dysfunkcji wątroby (CFLD) w oparciu o kryteria Debray wykazano u 16/41 (39.02%) analizowanych chorych. Najczęściej u chorych wykazano mutację delF508 -93.7% (homozygota-23/41-56.1%, heterozygota - 15/41-36.6%). Również u pacjentów z rozpoznanym CFLD częściej obserwowano mutację delF508 (homozygota 68.75% vs 48%, heterozygota 25% vs 44%), ale nie były to różnice znamienne statystycznie. W grupie pacjentów z występującym CFLD częściej obserwowano niedożywienie (43.75% vs 28%), a rzadziej niewydolność trzustki (81.25% vs 92%) oraz objawy ze strony dróg oddechowych (87.5% vs 96%), jakkolwiek nie były to różnice znamienne statystycznie. Nie wykazano korelacji pomiędzy występowaniem zmian wątrobowych (CFLD) a niedrożnością śmótkową i zespołem utraty soli w wywiadzie. U pacjentów z wykazaniem nieprawidłowym wynikiem elastografii stwierdzono znamienne statystycznie częściej niedożywienie. Obraz kliniczny analizowanych chorych z rozpoznaną mukowiscydozą przedstawiono w tabeli 2 (Tab.2)

	CAŁA BADANA GRUPA N=41	PACJENCI Z CFLD (Pogrupa1) N=16 (39%)	PACJENCI BEZ CFLD (Podgrupa2) N=25(61%)	Prawidłowa elastografia F0-F1 N=22 (53.7%)	Nieprawidłowa elastografia F2-F4 N=19 (46.3%)
Wiek [lata]	2.0- 21.0 (średni:9.6)	2.00-18 (średni :9.31)	2.5-21.0 (średni: 9.88)	2.5-21.0 (średni: 9.42)	2.0-18.0 (średni: 9.74)
Płeć: kobieta / męczyzna [n/n]	24(58.5%)/ 17(41.5%)	9(56.25%)/ 7(43.75%)	15 (60%)/10 (40%)	14 (63.3%)/8(36.7%)	10(45.5%)/9(54.5%)
Mutacja [n (%)] delF508/delF508 delF508/inne	23/41 (56.1%) 15/41(36.6%) 3/41 (7.3%)	11/16 (68.75%) 4/16 (25%) 1/16 (6.25%)	12/25 (48%) 11/25 (44%) 2/25 (8%)	10/22 (45.5%) 10/22 (45.5%) 2/22 (9%)	13/19 (68.4%) 5/19 (26.3%) 1/19 (5.3%)
Skala Schwachman -Kulczycki [pts]	74.81 (przedział 50-110)	72.36 (przedział 50-105)	78.21 (przedział 55-110)	77.33 (przedział 55-110)	75.42 (przedział 50-105)
Obraz kliniczny [n (%)]					
Niewydolność trzustki	36/41 (87.8%)	13/16 (81.25%)	23/25 (92%)	20/22 (90.0%)	16/19 (84.2%)
Objawy ze strony dróg oddechowych / nawracające infekcje dróg oddechowych	38/41 (92.7%)	14/16 (87.5%)	24/25 (96%)	20/22 (90%)	18/19 (94.7%)
Niedożywienie (Body Mass Index <3pcn, z uwzględnieniem wieku, płci oraz populacji)	14/41(34.1%)	7/16 (43.75%)	7/25 (28%)	5/22 (22.7%)	9/19 (47.4%)
Dysfunkcja wątroby	16/41 (39.0%)	16/41 (39.0%)	0/25 (0%)	0/22 (0%)	16/19 (84.2%)
Zespół utraty soli	7/41 (17.1%)	3/16 (18.75%)	4/25 (16%)	4/22 (18.2%)	3/19 (15.8%)
Dodatni wywiad w kierunku niedrożności śmótkowej/ leczenie chirurgiczne	6/41(14.6%)	2/16 (12.5%)	4/25 (16%)	4/22 (18.2%)	2/19 (10.5%)

Tab.2. Obraz kliniczny analizowanych pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą

- Prawidłowy wynik elastografii (F0-F1) wykazano u 22/41 (53.7%) pacjentów, natomiast zaawansowane zmiany F3-F4 u 5/41 (12.2%). Tab.3.

Wynik elastografii	F0-F1	F2	F3	F4
Liczba pacjentów	22/41 (53.7%)	14/41 (34.1%)	2/41 (4.9%)	3/41 (7.3%)

Tab.3. Wyniki badania elastografii u analizowanych pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą.

- Podwyższone aktywności aminotransferaz obserwowano u 14/41 (34.1%) chorych, natomiast podwyższone parametry cholestazy u 10/41 (24.4%) pacjentów. Nieprawidłowy wskaźnik APRI wykazano u 7/41 (17.1%), Fibrotestu u 10/41 (24.4%).
- Średnie wartości APRI oraz elastografii były znamienne statystycznie wyższe u pacjentów ze współistniejącym CFLD ( średnie wartości APRI 0.37 vs 0.14, średnie wartości elastografii 7.73 kPa vs 3.62). Podwyższone wartości APRI występowały tylko u chorych z CFLD, u żadnego pacjenta bez współwystępującego CFLD nie stwierdzono nieprawidłowej wartości APRI.
- Nieprawidłowe wyniki elastografii obserwowano u 75% chorych z CFLD oraz u 25% chorych bez rozpoznanej CFLD (były to zmiany odpowiadające F2). Zmiany odpowiadające zaawansowanemu włóknieniu F3 wykazano jedynie u 2/41(4.9%), natomiast marskości wątroby (F4) stwierdzono u 3/41 (7.3%)- byli to chorzy z rozpoznaniem na podstawie kryterium Debray CFLD.
- Średnie wartości Fibrotestu były wyższe u chorych z rozpoznaniem CFLD niż bez (0.145 vs 0.1), jednak nie były to różnice znamienne statystycznie. Nieprawidłowe wartości Fibrotestu były obserwowane u połowy pacjentów z CFLD, a jedynie u 8% (2 dzieci) z prawidłową funkcją wątroby w przebiegu mukowiscydozy. (tab.4)

PARAMETR	PRZEDZIAŁ WARTOŚCI	ŚREDNIA	LICZBA PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWYM WYNIKIEM	Pacjenci z CFLD		Pacjenci bez CFLD			
				PRZEDZIAŁ WARTOŚCI	ŚREDNIA	PRZEDZIAŁ WARTOŚCI	ŚREDNIA	LICZBA PACJENTÓW Z NIEPRAWIDŁOWYM WYNIKIEM	
APRI	0.1-2.1	0.28	7/41(17.1%)	0.1-2.1	0.37	7/16 (43.75%)	0.1-0.3	0.14	0/25 (0%)
FIBROTEST	0.04-0.30	0.14	10/41 (24.4%)	0.04-0.30	0.145	8/16	0.04-0.29	0.1	2/25 (8%)
Elastografia (kPa)	2.8-35.6	5.42	19/41 (46.3%)	3.2-35.6	7.73	12/16 (75%)	2.8-4.3	3.62	7/25 (28%)

Tab.4 Parametry funkcji wątroby i włóknienia u pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą

- W badaniu usg jamy brzusznej nieprawidłowości obserwowano u 16/41 (39%), najczęściej pod postacią : stłuszczenia (13/41-31.7%), hepatomegalii (8/41-19.5%). Cechy włóknienia okołotwartego wykazano u 5/41 (12.2%) pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą, natomiast splenomegalię u 6/41 (14.6%) chorych. Natomiast u 2 chorych uwidoczono nieprawidłowości w przepływach Doppler, pod postacią nieprawidłowości w przepływach w obrębie układu wrotno-systemowego.
- Nie wykazano związku pomiędzy wynikiem elastografii a wiekiem, płcią, rodzajem mutacji, niewydolnością trzustki oraz objawami ze strony układu oddechowego . Natomiast wykazano związek pomiędzy niedoborem masy ciała a wynikiem elastografii. Dzieci, u których występowały zaawansowane zmiany w elastografii (F3 oraz F4) miały niższy wskaźnik BMI – była to różnica znamienna statystycznie.
- Stwierdzono zależność pomiędzy zaawansowaniem zmian w badaniu elastografii a wynikiem APRI oraz Fibrotestu. U wszystkich pacjentów z nieprawidłowym wynikiem elastografii w stopniu F3 oraz F4 obserwowano nieprawidłowy wynik wskaźnika APRI. Również u 2 chorych z wynikiem elastografii F2 obserwowano nieprawidłowy wynik wskaźnika APRI. Jednakże u większości chorych ze stopniem zaawansowania F2 wynik APRI był prawidłowy. U wszystkich chorych z prawidłowym wynikiem elastografii obserwowano prawidłową wartość wskaźnika APRI. U wszystkich pacjentów z zaawansowaniem zmian w elastografii F3-F4 obserwowano nieprawidłowy wynik Fibrotestu. U wszystkich chorych z rozpoznaną mukowiscydozą oraz prawidłowym wynikiem elastografii wykazano prawidłowe wyniki Fibrotestu oraz wskaźnika APRI. U większości chorych ze zmianami pod postacią F2 w elastografii stwierdzono prawidłowe wyniki APRI (12/14- 85.7%) oraz Fibrotestu (9/14- 64.3%) (Tab.5)

WYNIK ELASTOGRAFII	F1	F2	F3	F4	WSZYSCY PACJENCI
APRI					
Prawidłowy	22/41 (53.7%)	12/41 (29.2%)	0/41 (0.0%)	0/41 (0.0%)	34/41 (82.9%)
Nieprawidłowy	0/41 (0%)	2/41 (4.9%)	2/41 (4.9%)	3/41 (7.3%)	7/41 (17.1%)
Wszystcy	22/41 (53.7%)	14/41 (34.1%)	2/41 (4.9%)	3/41 (7.3%)	41/41 (100%)
Fibrotest					
Prawidłowy	22/41 (53.7%)	9/41 (21.9%)	0/41 (0.0%)	0/41 (0.0%)	31/41 (75.6%)
Nieprawidłowy	0/41 (0.0%)	5/41 (12.2%)	2/41 (4.9%)	3/41 (7.3%)	10/41 (24.4%)
Wszystcy	22/41 (53.7%)	14/41 (34.1%)	2/41 (4.9%)	3/41 (7.3%)	41/41 (100%)

Tab.5 Porównanie wyników elastografii, APRI oraz Fibrotestu u pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą.

## PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono przydatność badania elastografii, szczególnie w połączeniu Fibrotestu oraz APRI w wykrywaniu wczesnych zmian wątrobowych oraz ocenie ich progresji u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaną mukowiscydozą.

## PIŚMIENNICTWO

- Calvopina D, Noble C, Weis A et al. Supersonic shear-wave elastography and APRI for the detection and staging of liver disease in pediatric cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2019;doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.017
- Debray D, Corvol H, Housset C.Modifier genes in cystic fibrosis-related liver disease. Curr Opin Gastroenterol.2019;35(2):88-92. doi: 10.1097/MOG.0000000000000593.
- Gommon A, Frison E, Hiriart J et al. Assessment of liver disease progression in cystic fibrosis using transient elastography. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;3(66):455-460.
- Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A et al. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis score. PLoS ONE 2013;7(7): e42139. doi:10.1371/journal.pone.0042139.
- Kitson M, Kemp W, Isler D et al. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. Liver International 2013;33:698-705. Doi:10.1111/ivl.12113
- Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S et al. Transient elastography in the evaluation of cystic fibrosis-associated liver disease: systematic review and meta-analysis. J Can Assoc Gastroenterol 2019;2(2):71-80. doi: 10.1093/cag/gwz029. Epub 2018 Jul 9.
- Lewindon P, Puertolas-Lopez M, Ramm L et al. Accuracy of transient elastography data combined with APRI in detection and staging of liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2561-2569. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.015
- Menten R, Leonard A, Clapuyt P et al. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. Pediatr Radiol 2010;40:1231-1235. DOI: 10.1007/s00247-009-1531-z
- Sadler M, Crotty P, Fatovich L et al. Noninvasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. Can J Gastroenterol Hepatol 2015;3:139-144.
- Van Biervliet S, Verdievel H, Vande Velde S et al. Longitudinal transient elastography measurements used in follow-up for patients with cystic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2016;42(4):848-854.