

METODE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICAREA STEATOZEI HEPATICE

Alexandru GRIVENCO¹, Andrei RUDICO²,
Angela PELTEC²

¹Facultatea de Medicină nr.1, IP USMF Nicolae Testemițanu

²Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină
Internă, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).10)

Rezumat

Introducere. Boala ficatului gras (BFG) reprezintă o acumulare de grăsime hepatică (steatoză hepatică) în proporție mai mare de 5% din hepatocite, însoțită sau nu de inflamație și fibroză. Tehnicile de imagistică cantitativă pot oferi măsurători obiective continue asociate conținutului de grăsime hepatică și pot fi înregistrate pentru a evalua modificările conținutului de grăsime hepatică. **Scopul** acestui studiu a constat în evaluarea acurateții tehnicilor imagistice non-invasive în diagnosticul BFG. **Material și metode.** Un total de 1034 de studii au fost identificate în baza de date PubMed. După eliminarea duplicatelor, au fost analizate 728 de titluri și rezumate. Au fost analizate corelațiile dintre steatoza confirmată prin analiză histopatologică și utilizarea tehnicilor imagistice. **Rezultate.** În studiu au fost analizate parametrul de atenuare controlată (CAP), imagistica de atenuare ATI (ATI), funcția de măsurare a atenuării (ATT) și indicele hepatorenal. CAP se bazează pe atenuarea fasciculului de ultrasunete, dar are limitările sale datorate imposibilității de a localiza cu exactitate zona de interes. ATT și ATI au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți această situație, fiind capabile să furnizeze o evaluare mai precisă a gradului de ficat gras pe ecografia pe scară gri în timp real cu o regiune de interes corectă. CAP a demonstrat o performanță suboptimă în ceea ce privește cuantificarea conținutului de grăsime hepatică, în special în cazul steatozei ușoare. **Concluzii.** Ecografia pe scară gri are o performanță diagnostică limitată în cazurile de steatoză ușoară. Metoda CAP este mai dificil de utilizat la pacienții supraponderali sau obezi, care reprezintă cele mai frecvente cazuri în BFG. ATT/ATI se dovedesc a fi metodele cele mai versatile și cuprinzătoare în evaluarea conținutului de grăsime hepatică.

Cuvinte-cheie: ATT/ATI: boala ficatului gras non-alcoolic, steatoză hepatică, tehnici imagistice, evaluare cantitativă, ecografie cantitativă

Summary

Non-invasive imaging techniques of diagnostic of hepatic steatosis

Introduction. Fatty liver disease (FLD) is defined as the accumulation of liver fat (hepatic steatosis) in >5% of hepatocytes with or without inflammation and fibrosis. Quantitative imaging techniques can provide objective continuous metrics associated with liver fat content and be recorded for comparison when patients receive check-ups to evaluate changes in liver fat content. **The aim of the study** was to identify the accuracy of non-invasive imaging techniques in diagnostic FLD. **Material and Methods.** A total of 1034 studies were identified on the PubMed database. After removing duplicates, 728 titles, and abstracts were screened. Analysed correlation

between histopathologically confirmed steatosis and imaging techniques. **Results.** Controlled attenuation parameter (CAP), ATI Attenuation imaging (ATI), Attenuation measurement function (ATT), and Hepatorenal index were analyzed. CAP is the first method based on attenuation of the ultrasound beam, but the limitations of this method are caused by the impossibility to determine the exact location of the region of interest. ATT and ATI have been developed to improve this situation, and these metrics can be used to evaluate the degree of fatty liver on grayscale ultrasonography in real-time with a correct region of interest. CAP showed suboptimal performance in quantifying liver fat content, especially in mild steatosis, which limited its use as a golden standard. **Conclusions.** Grayscale ultrasound has limited diagnostic performance in mild steatosis. The CAP method is more difficult to be used in overweight and obese patients, but these are the most common patients in FLD. ATT/ATI are the universal methods.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Imaging techniques, Quantitative evaluation, Quantitative ultrasound

Резюме

Неинвазивные методы диагностики стеатоза печени

Введение. Жировая болезнь печени (ЖБП) определяется как накопление жира в печени (печеночный стеатоз) более чем в 5% случаев, с воспалением и фиброзом или без них. Количественные методы визуализации позволяют получить объективные, непрерывные показатели, связанные с содержанием жира в печени, и регистрировать их для сравнения при обследовании пациентов с целью оценки изменений содержания жира в печени. **Цель** данного исследования заключалась в определении точности неинвазивных методов визуализации в диагностике ЖБП. **Материалы и методы.** В базе данных PubMed было найдено 1034 исследования. После удаления дубликатов, было просмотрено 728 заголовков и рефератов. Были проанализированы корреляции между гистопатологически подтвержденным стеатозом и различными методами визуализации. **Результаты.** Были рассмотрены методы контролируемой аттенуации (CAP), аттенуационной визуализации (ATI), функции измерения аттенуации (ATT), гепаторенального индекса. CAP - первый метод, основанный на ослаблении ультразвукового луча. Однако этому методу присущи ограничения, связанные с невозможностью точно определить местоположение интересующей зоны. Для улучшения этой ситуации были разработаны ATT и ATI, которые могут быть использованы для оценки степени

жировой ткани печени при ультразвуковом исследовании в режиме реального времени с корректной областью интереса. CAP показал субоптимальную эффективность в количественной оценке содержания жира в печени, особенно при легком стеатозе, что ограничило его использование как золотого стандарта. **Выводы.** УЗИ с использованием шкалы грэй имеет ограниченные диагностические характеристики при стеатозе легкой степени. Метод CAP сложнее использовать у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, но именно такие пациенты наиболее часто сталкиваются с ЖБП. Наиболее универсальными методами оценки оказались АТТ/АТЛ.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени, печеночный стеатоз, ультразвуковые методы, количественная оценка

Introducere

Boala hepatică grasă non-alcoolică (BFGNA) a devenit cea mai frecventă boală cronică în țările industrializate ale lumii. Conform datelor epidemiologice recente, în țările occidentale, BFGNA afectează între 20-30% din populația adultă, iar în Asia prevalența variază între 5-18%. Deoarece BFGNA prezintă riscuri substanțiale de carcinom hepatocelular, complicații asociate ficatului și alte evenimente adverse pentru pacienți, este crucial să putem diagnostica și cuantifica conținutul de grăsime hepatică într-un stadiu precoce.

În ceea ce privește diagnosticul bolii hepatice difuze, examinarea histopatologică a țesutului hepatic rămâne deosebit de importantă. Prin intermediul biopsiei hepatice, nivelul de grăsime hepatică este încadrat în patru grade (gradul 0, < 5%; gradul 1, 5%-33%; gradul 2, 33%-66%; gradul 3, > 66%) [1]. Cu toate că biopsia hepatică evaluează corect steatoza hepatică, ea are limitări semnificative, precum invazivitatea și posibilitatea de eroare în prelevarea eșantioanelor, ceea ce o face mai puțin practicabilă în cazul pacienților care prezintă doar steatoză hepatică simplă [2, 3]. Prin urmare, se impune dezvoltarea de metode non-invazive pentru a diagnostica prezența steatozei și pentru a monitoriza evoluția acesteia. Ecografia abdominală convențională cu scală de gri poate fi aplicată pentru diagnosticul steatozei hepatice. Cu toate acestea, se poate observa că incapacitatea de a oferi o cuantificare precisă a grăsimii hepatice, ceea ce limitează utilizarea sa în diagnosticarea steatozei hepatice [4].

În prezent, există o serie de tehnici imagistice utilizate pentru evaluarea conținutului de grăsime hepatică, inclusiv metode bazate pe rezonanță magnetică și ultrasunete. Scopul acestui studiu constă în sumarizarea metodelor imagistice disponibile pentru cuantificarea conținutului de grăsime hepatică și

de a discuta pe scurt performanța clinică a acestor metode.

Metode de diagnosticare și cuantificare a steatozei hepatice bazate pe utilizarea ultrasunetului

Ecografie convențională pe scară gri

Datorită costurilor reduse și disponibilității sale, ecografia pe scală de gri este o metodă tradițională de diagnosticare și monitorizare a steatozei hepatice [5]. Semnele de bază ale infiltrării grăsoase a ficatului includ hiperecogenitatea parenchimului hepatic, contrastul hepato-renal, atenuarea posterioară a fasciculului ultrasonografic și ștergerea desenului vascular [6]. Cu toate acestea, cuantificarea steatozei hepatice numai pe baza ecografiei pe scara gri rămâne dificilă pentru operatori [7]. Severitatea steatozei hepatice poate fi clasificată în patru grade: absentă, ușoară, moderată și severă [5]. Ecografia pe scara gri prezintă o acuratețe diagnostică ridicată pentru steatoza hepatică de la moderată până la severă. Într-o meta-analiză care o a inclus în total 2815 pacienți, folosind examenul histopatologic ca standard de aur, s-a constatat că sensibilitatea și specificitatea ecografiei pe scara gri pentru a distinge ficatul normal și steatoza moderată au fost de 85% și, respectiv, 93% [8]. O altă limită a acestei metode este că se bazează pe caracteristici vizuale calitative, iar reproductibilitatea intraobservator și interobservator variază în funcție de diferiți operatori [9, 10].

Indicele hepatorenal

Indicele hepatorenal (IHR) calculează diferența de ecogenitate între parenchimul hepatic și cortexul renal [11]. Studii anterioare au constatat o corelație semnificativă între IHR și steatoza depistată histologic [12]. Marshall și al. [13] au raportat că un IHR de 1,27 a permis detectarea steatozei hepatice cu o sensibilitate de 100%, în comparație cu biopsia hepatică (steatoza >5%). Stahlschmidt și al. [14] au sugerat că în cazul ficatului cu fibroză avansată, IHR nu ar trebui să fie utilizat pentru a măsura steatoza, deoarece fibroza înlocuiește grăsimea pe măsură ce BFGNA progresează. În mod similar, pacienții care suferă de boli renale cronice pot prezenta o ecogenitate crescută a cortexului renal, ceea ce afectează fiabilitatea IHR pentru clasificarea steatozei [15].

Tehnici cantitative cu ultrasunete

Ecografia convențională pe scară de gri și IHR nu pot furniza informații cantitative despre conținutul de grăsime hepatică. În esență, metodele cantitative sunt utilizate pentru a modela relația dintre proprietățile fizice ale țesutului hepatic și undele ultrasonore reflectate de acesta. Diferențele de impedanță între veziculele de grăsime din hepatocite determină mă-

rimi crescute de împrăștiere și atenuarea semnalului ultrasonor. Prin analizarea atenuării și retrodifuziunii semnalelor returnate de țesut, se poate realiza o cuantificare neinvazivă a steatozei hepatice [16].

Tehnicile de cuantificare a steatozei hepatice prin mecanismele lor de acțiune sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Tehnicile de cuantificare a volumului de grăsime hepatică și mecanismele acestora

Denumirea metodei	Tehnicile de cuantificare	Mecanismele de cuantificare
CAP	Tehnica bazată pe spectralitate	CAP măsoară atenuarea sau reducerea amplitudinii fasciculului ultrasonor ce traversează ficatul.
ATT	Tehnica bazată pe spectralitate	Două unde ultrasonore de frecvențe diferite (F0, F1; $F0 < F1$) sunt transmise către aceeași linie de fascicul. ATT estimează coeficientul de atenuare prin calcularea pantei raportului semnalului recepționat (F0/F1).
ATI	Tehnica bazată pe spectralitate	ATI cuantifică gradul de atenuare a fasciculului de ultrasunete prin analiza semnalelor de ecou primite de către transductor.

CAP a fost prima tehnică disponibilă pentru măsurarea cantitativă a conținutului de grăsime hepatică. Pentru a genera CAP, este folosită atenuarea fasciculului de ultrasunete [17, 18]. În mod obișnuit, pot fi utilizate două tipuri de sonde: sonda medie și sonda extra mare. Alegerea sondei optime este controlată automat în funcție de distanța dintre piele și capsula hepatică. CAP este exprimată în unități de decibeli pe metru (dB/m) [19]. Valoarea CAP a demonstrat o corelație moderată până la puternică cu tehnicile bazate pe rezonanță magnetică (RMN) pentru cuantificarea steatozei hepatice [20]. Cu toate acestea, în comparație cu metodele bazate pe RMN, CAP are o capacitate de diagnosticare inferioară în clasificarea steatozei hepatice. Rapoartele anterioare au evidențiat o asociere între eșecul de măsurare și genul pacientului, indicele de masă corporală și sindromul metabolic [21].

Cuantificarea atenuării cu ajutorul imaginilor cu ultrasunete

Au fost explorate mai multe tehnici care vizează evaluarea coeficientului de atenuare prin ghidarea

cu ultrasunete, inclusiv imagistica de atenuare (ATI) și funcția de măsurare a atenuării (ATT). CAP are dezavantajul că nu dispune de ghidarea imaginilor cu ultrasunete pe scară de gri în alegerea zonei de măsurare. În schimb, tehnicile ATI și ATT se caracterizează prin evaluarea steatozei hepatice pe imagini ultrasonografice pe scară de gri cu plasarea exactă a regiunii de interes [22].

ATI este o tehnică de imagistică bidimensională de atenuare a fasciculelor de ultrasunete într-o regiune de interes, utilizând hărți colorate în timp real [23, 24]. Unitatea de măsură pentru coeficientul de atenuare este dB/cm/MHz [15]. Pentru a asigura o rată înaltă de succes a tehnicii, ATI este echipată cu un indice de fiabilitate (R2), iar o valoare $R2 \geq 0,80$ este considerată o măsurătoare fiabilă [25, 26]. În măsurătorile raportate, valorile de cutoff au variat între 0,63 și 0,69 dB/cm/MHz pentru detectarea $\geq S1$, 0,66-0,72 dB/cm/MHz pentru detectarea $\geq S2$ și 0,68-0,86 dB/cm/MHz pentru detectarea = S3. AUROC-urile raportate au variat între 0,80-0,97 pentru detectarea $\geq S1$, 0,86-0,99 pentru detectarea $\geq S2$ și 0,79-0,99 pentru detectarea = S3 [25]. S-a constatat că măsurătorile ATI prezintă o corelație semnificativă cu gradul de steatoză histologic determinată prin biopsie hepatică [25, 27, 28]. În plus, în cazul în care RMN-proton density fat fraction a fost aplicat ca standard de aur, ATI a demonstrat o corelație pozitivă cu acesta ($r = 0,70 - 0,83$) [30, 31, 32]. ATI a depășit, de asemenea, CAP în evaluarea gradelor de steatoză hepatică. Un studiu care a inclus 72 de pacienți adulți consecutivi a constatat că AUROC pentru detectarea S0 vs. S1-S3 a CAP a fost mai mică decât cea a ATI (0,85 vs. 0,92, respectiv) [29].

ATT este o tehnică dezvoltată de compania Fujifilm Health Care. În ATT, o linie de fascicul este conectată la un emițător de ultrasunete cu două unde ultrasonore de frecvențe diferite (F0, F1) în același timp. Semnalul recepționat este analizat, iar coeficienții de atenuare sunt determinați prin panta raportului semnalului recepționat (F0/F1). Rezultatele sunt exprimate în unități de dB/cm/MHz. Analiza a 94 de pacienți cărora li s-au efectuat atât examinări ATT, cât și CAP, atunci când au fost supuși unei examinări histopatologice hepatice, a arătat că ATT a prezentat o acuratețe de diagnosticare echivalentă cu cea a CAP pentru clasificarea steatozei histologice [33].

Concluzii

Standardul convențional de referință pentru diagnosticul steatozei hepatice – examenul histopatologic - are limitări legate de invazivitate, eroare de eșantionare și costuri ridicate. Ecografia pe scară gri are performanțe limitate de diagnosticare a ste-

atozei ușoare și se bazează pe caracteristici vizuale calitative, ceea ce poate afecta reproductivitatea în funcție de operator. IHR are limite în cazul fibrozei avansate și în patologii cronice renale. Metoda CAP este mai dificil de utilizat în cazul pacienților supraponderali și obezi, deși aceștia reprezintă grupul predominant în cazul steatozei hepatice. Cu toate acestea, metodele bazate pe evaluarea coeficientului de atenuare prin ghidarea cu USG (imagistica de atenuare ATI și funcția de măsurare a atenuării ATT) se caracterizează prin evaluarea steatozei hepatice pe metode ultrasonografice pe scara gri, cu plasarea pe regiunea de interes. Aceste metode permit cuantificarea precisă a gradului de steatoză.

Abrevieri: CAP - Controlled attenuation parameter, ATI - Attenuation imaging, ATT - Attenuation measurement function.

Bibliografie

- 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 pp. 1313-1321.
- Davison BA, Harrison SA, Cotter G. et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol* 2020; 73: pp. 1322-1332.
- Wong VW, Adams LA, De Lédinghen V. et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: pp.461-478.
- Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156 pp. 1264-1281.
- Barr RG. *Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography*. Radiol Clin North Am 2019; 57 pp. 549-562.
- Saadeh S., Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123 pp. 745-750.
- Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A. et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*.2009; 51 pp. 1061-1067.
- Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54 pp. 1082-1090.
- Strauss S., Gavish E., Gottlieb P. et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 pp. W320-W323.
- Cengiz M., Sentürk S., Cetin B. et al. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 pp. 5453-5460.
- Osawa H., Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound*.1996; 24 pp. 25-29.
- Mancini M., Prinster A., Annuzzi G. et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2009; 58 pp. 1724-1730.
- Marshall RH, Eissa M., Bluth Ei et al. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199 pp. 997-1002.
- Stahlschmidt FL, Tafarel JR, Menini-Stahlschmidt CM, Baena CP. Hepatorenal index for grading liver steatosis with concomitant fibrosis. *PLoS One*. 2021 Feb 12;16(2):e0246837. doi: 10.1371/journal.pone.0246837. PMID: 33577616; PMCID: PMC7880490.
- Bozic D., Podrug K., Mikolasevic I. et al. *Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal*. Diagnostics (Basel). 2022; pp. 12.
- Labyed Y., Milkowski A. Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *J Ultrasound Med*.2020; 39 pp. 2427-2438.
- Sasso M., Beaugrand M., De Lédinghen V. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36 pp. 1825-1835.
- Seneviratne N., Fang C., Sidhu PS. Ultrasound-based hepatic fat quantification: current status and future directions. *Clin Radiol*. 2023; 78 pp. 187-200.
- Ferraioli G., Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*.2019; 25 pp. 6053-6062.
- Causy C., Alquiraish MH, Nguyen P. et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018; 67 pp. 1348-1359.
- De Lédinghen V., Vergniol J., Capdepon M. et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014; 60 pp. 1026-1031.
- Tamaki N., Ajmera V., Loomba R. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in naflld. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 pp. 55-66.
- Kwon EY, Kim YR, Kang DM et al. Usefulness of US attenuation imaging for the detection and severity grading of hepatic steatosis in routine abdominal ultrasonography. *Clin Imaging*. 2021; 76 pp. 53-59.
- Jang JK, Kim SY, Yoo IW et al. Diagnostic performance of ultrasound attenuation imaging for assessing low-grade hepatic steatosis. *Eur Radiol*. 2022; 32 pp. 2070-2077.
- Bae JS, Lee DH, Lee JY et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol*. 2019; 29 pp. 6499-6507.
- Jeon SK, Lee JM, Joo I. et al. Prospective Evaluation of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging in Patients with Chronic Liver Disease with Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Ultrasound Med Biol*.2019; 45 pp. 1407-1416.
- Bae JS, Lee DH, Suh KS et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference stand-

- ard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. Ultrasonography. 2022; 41 pp. 344-354.
28. Sugimoto K., Abe M., Oshiro H. et al. *The most appropriate region-of-interest position for attenuation coefficient measurement in the evaluation of liver steatosis.* J Med Ultrason (2001). 2021; 48 pp. 615-621.
 29. Ferraioli G., Maiocchi L., Savietto G. et al. *Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis.* J Ultrasound Med. 2021; 40 pp. 1325-1332.
 30. Bae JS, Lee DH, Lee JTY et al. *Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique.* Eur Radiol. 2019; 29 pp. 6499-6507.
 31. Bae JS, Lee DH, Suh KS et al. *Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques.* Ultrasonography. 2022; 41 pp. 344-354.
 32. Sugimoto K., Abe M., Oshiro H. et al. *The most appropriate region-of-interest position for attenuation coefficient measurement in the evaluation of liver steatosis.* J Med Ultrason (2001). 2021; 48 pp. 615-621.
 33. Koizumi Y., Hirooka M., Tamaki N. et al. *New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound B mode.* PLoS One. 2019; 14 pp. e0221548.

Autor corespondent:

Alexandru Grivenco, student, anul 5,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +37368978650
e-mail: guentes12@gmail.com