

Elastografía por resonancia magnética

Biomarcador no invasivo en el seguimiento de la esteatosis hepática metabólica

Rebeca Sigüenza Gonzalez¹, Rocío Aller de la Fuente¹, Elena Villacastín Ruiz² Manuel Romero
Gomez³ Javier Castell Monsalve³, Raúl Moro Boyero¹

¹Hospital Clínico Universitario, Valladolid; ²Hospital Río Hortega, Valladolid, ³Hospital Virgen
del Rocío, Sevilla

OBJETIVOS

- Contextualizar la esteatosis hepática metabólica
 - Comprender el importante papel que desempeñan las pruebas de imagen en el desarrollo de biomarcadores de hepatopatía crónica
 - Revisar principales hallazgos radiológicos y aplicación de la ecografía y las técnicas sonoelastográficas
 - Conocer las técnicas de cuantificación multiparamétrica avanzada: RM (ERM-PDFF)
-

REVISIÓN DEL TEMA

- La esteatosis hepática metabólica incluye un amplio espectro de patología hepática metabólica asociada con la acumulación excesiva de grasa en el hígado (>5%).
- Para su diagnóstico es fundamental excluir otras causas de hepatopatía como el consumo excesivo de alcohol.
- Desde el punto de vista histológico abarca un amplio espectro de manifestaciones que incluyen desde la esteatosis hasta la esteatohepatitis y/o fibrosis e incluso cirrosis.
- La fibrosis representa el principal marcador pronóstico

Fibrosis significativa= F2, F3, F4

EPIDEMIOLOGÍA

- Es la enfermedad hepática más prevalente en los países occidentales: 17-46% en adultos (1)
 - Prevalencia global europea: 25,2% (1)
 - Primera indicación de trasplante hepático en los próximos 10años
 - Representa la principal manifestación hepática del síndrome metabólico (SM); por ello el riesgo de desarrollarla aumenta en presencia del SM o algunos de sus componentes, fundamentalmente la diabetes mellitus y la obesidad central
 - Asocia alta morbimortalidad (riesgo cardiovascular, desarrollo carcinoma hepatocelular)
-

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- El “gold standard” diagnóstico invasivo continúa siendo la biopsia, prueba invasiva, no exenta de complicaciones y sujeta a error de muestreo y con baja sensibilidad en estadios precoces de fibrosis.
 - No existe un tratamiento farmacológico aprobado. La terapia de elección consiste en la intervención en el estilo de vida con dieta y ejercicio físico.
 - Existe una necesidad creciente de desarrollar test diagnósticos no invasivos y por tanto biomarcadores de imagen que permitan diagnosticar y seguir evolutivamente la enfermedad y las respuestas postratamiento
-

La ecografía como técnica de primera línea representa el método más accesible y más empleado en el diagnóstico de esteatosis hepática. Sensibilidad 100% en esteatosis severa

Hallazgos

Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático

LEVE: aumento de la ecogenicidad hepática superior al riñón derecho

MODERADA: borramiento de las paredes de los vasos portales. Figura 1

SEVERA: dificultad para la correcta valoración de los segmentos profundos del hígado y del diafragma

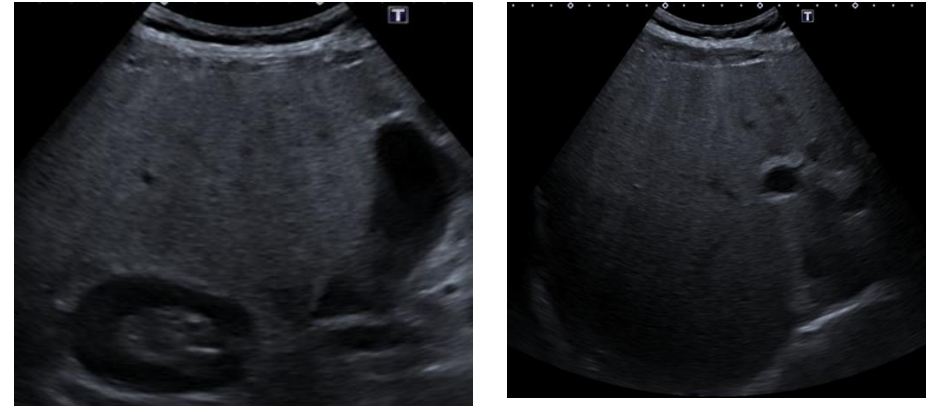


Figura 1: ecografía abdominal hepática que muestra esteatosis moderada.

Fuente: radiodiagnóstico HCUV

LIMITACIONES

Baja eficacia en estadios iniciales de esteatosis (infiltración grasa < 30%)

Incapacidad para detectar fibrosis. Baja sensibilidad para diferenciar esteatosis de esteatosis hepática metabólica.

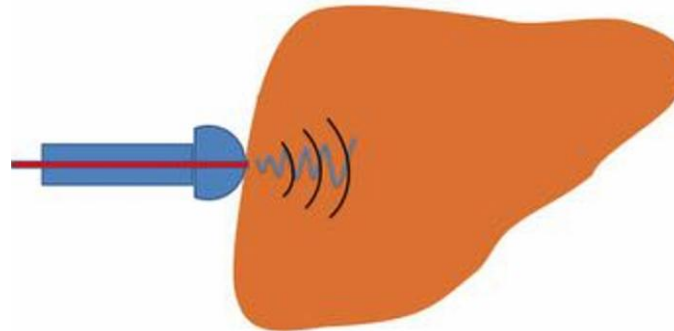
Variabilidad interobservador

BIOMARCADORES DE IMAGEN-ESCENARIO ACTUAL

¿Cómo solventar las limitaciones de la ecografía convencional?

Elastografía por ultrasonidos (US)

Analiza las propiedades mecánicas de los tejidos para valorar elasticidad/rigidez hepática (kPa) de los tejidos. Es decir, la velocidad de propagación de las ondas a través del parénquima hepático



BIOMARCADORES DE IMAGEN-ELASTOGRAFÍA US

Elastografía cualitativa: estática o cuasi-estática . No aporta datos cuantitativos. Ecografía modo B + compresión manual externa o interna, adquiriendo de esta manera otro mapa de la anatomía tisular posdeformación. Ambos mapas anatómicos se comparan y se obtiene el grado de desplazamiento del tejido deformado, representado mediante un mapa de color

Elastografía cuantitativa o dinámica: vibraciones continuas a una frecuencia determinada o por pulsos de radiación acústica.

Estudia las propiedades de las ondas producidas por la vibración al propagarse los tejidos.

Se obtiene un mapa tisular en relación con el grado de desplazamiento de las estructuras adyacentes. Dentro de esta elastografía cuantitativa existen tres grupos:

- ***Imagen cuantitativa (VCTE):*** se mide en kiloPascuales (kPa). La más estudiada y validada.
- ***Imagen cualitativa***
- ***Imagen mixta***

BIOMARCADORES DE IMAGEN-ELASTOGRAFÍA US

¿Cuál es la técnica de ecografía elastografía de elección en la práctica diaria del radiólogo?

ELASTOGRAFÍA MIXTA

TÉCNICA

Ayunas (recomendación: 6h, mín. 2h)

Acceso intercostal-cuadrante superior derecho
(elevar brazo derecho, si es posible)

ROI a unos 15-20mm de cápsula hepática
(al menos 10mm)

Apneas (evitar inspiración profunda previa)

Se colocan aprox. 10 ROIs

kPa vs m/s

Se aplica una fuerza de radiación acústica y se generan ondas que se propagan por el parénquima hepático a diferentes velocidades según el grado de elasticidad/rigidez hepática. Se obtiene un mapa de color sobre el que se cuantifica colocando ROIs

Unidad de medida: kPa vs m/s

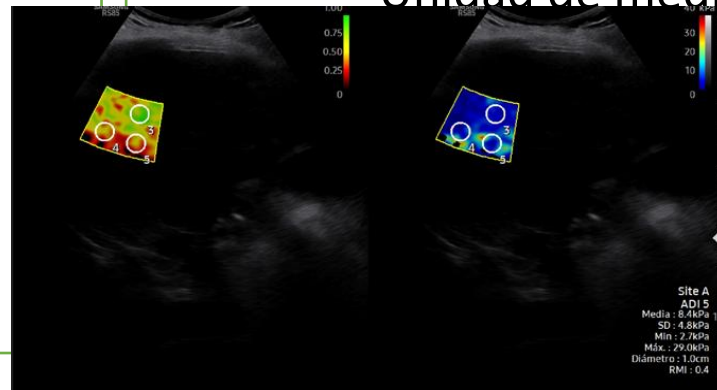


Figura 2: mapa de color en elastografía shear wave sobre el que se colocan ROIs para obtener la media de rigidez hepática. Fuente: radiodiagnóstico HCUV

BIOMARCADORES DE IMAGEN-ELASTOGRAFÍA US

Limitación de la elastografía-US

Variabilidad interobservador

Artefactos respiratorios, obesidad (sondas XL), ascitis

Influencia de estructuras vecinas con diferente elasticidad (vasos, huesos)

Falsos positivos fibrosis: inflamación hepática, dilatación de la vía biliar

Valores de corte no estandarizados (sonoelastografia)

Otras aplicaciones basadas en ultrasonidos

El “**controlled attenuation parameter**” o **parámetro de atenuación controlada (CAP)**, para medir el contenido de grasa en el hígado independientemente de la presencia de fibrosis.

Mide el grado de atenuación de las ondas de ultrasonido y la compara con la del hígado normal (Db/m)

La RM es la solución no invasiva para determinar y categorizar esteatosis y fibrosis

Protocolo Fracción grasa por densidad protónica (PDFF) y elastografía RM(ERM)

PDFF: Secuencias multieco con codificación de fase

- Secuencias SPGR >3 ecos (6-12)
- Adquisición de imágenes del hígado completo con una o varias apneas respiratorias
- Separa señal agua vs señal grasa = PDFF (“Proton density fat fraction” o Fracción grasa por densidad protónica), independientemente de las inhomogeneidades del campo magnético
- Estimación caída T2*:R2* (a diferencia de secuencias FSE T2 supresión grasa o desplazamiento químico)
- PDFF:0-100%

$$\text{PDFF} = \text{PDfat} / [\text{PDfat} + \text{Pdwater}]$$

ERM

- Se coloca dispositivo en cuadrante superior derecho del paciente que emite una vibración continua a 60MHz
- Se generan ondas de corte que atraviesan el parénquima hepático a diferentes velocidades
- En consecuencia, se obtiene un mapa de color que refleja la elasticidad/rigidez hepática: elastograma
- En paralelo el mapa de ondas muestra la calidad de la técnica en base al grado de uniformidad en la distribución de las ondas.

La RM es la solución no invasiva para determinar y categorizar esteatosis y fibrosis

Protocolo Fracción grasa por densidad protónica (PDFF)

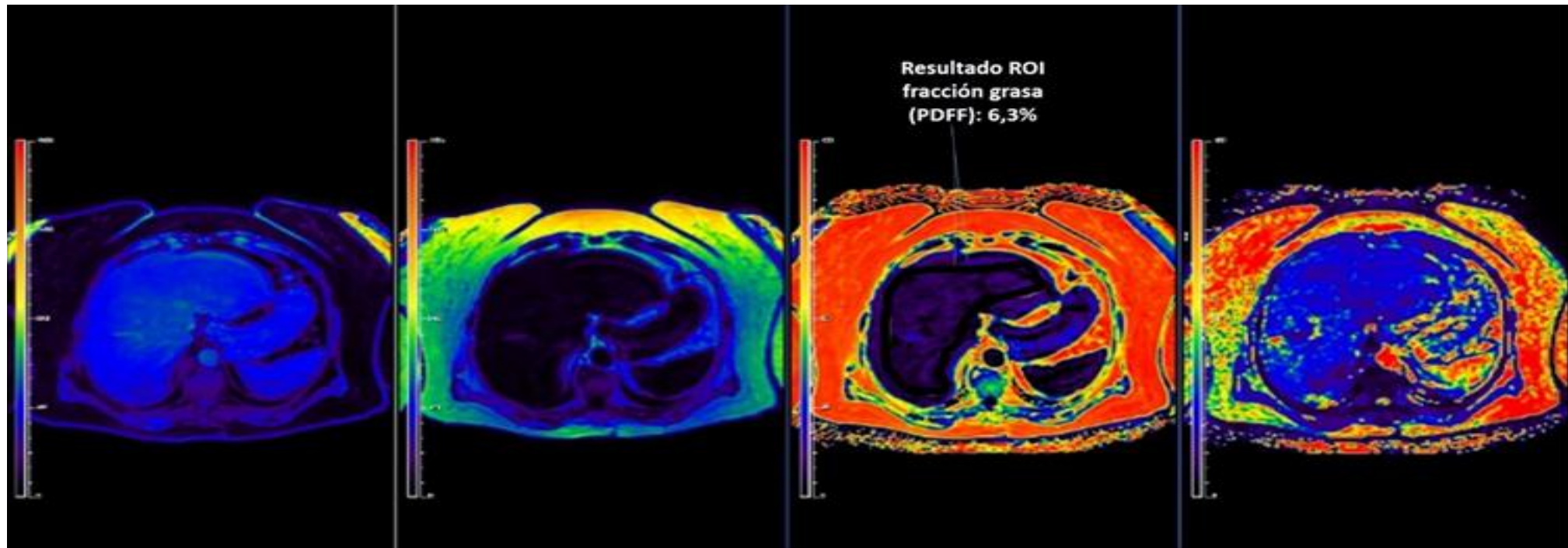


Figura 3: posprocesado de secuencia PDFF. De izquierda a derecha se obtienen el mapa de señal agua, mapa de señal grasa, fracción grasa por densidad protónica y la corrección del efecto $T2^*/R2^*$ relativo a los depósitos de hierro. Fuente: radiodiagnóstico HCUV

La RM es la solución no invasiva para determinar y categorizar esteatosis y fibrosis

Elastografía resonancia magnética (ERM)

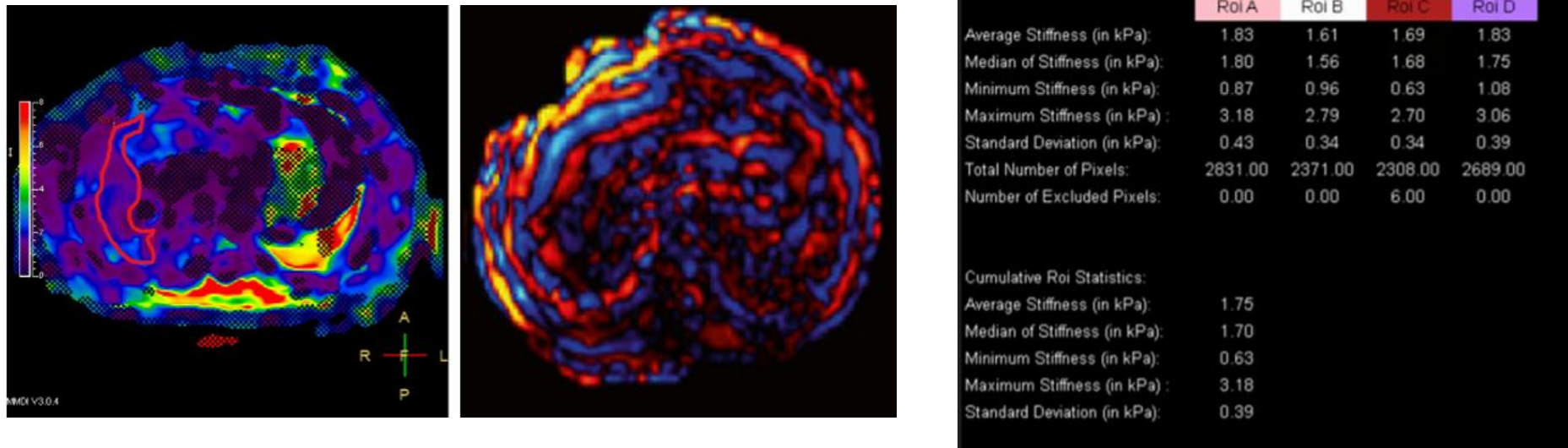


Figura 4: posprocesado de secuencia ERM De izquierda a derecha se obtienen el elastograma sobre el que se coloca ROI para calcular la rigidez media en kPa; el mapa de ondas y el informe con los valores medios de rigidez (average stiffness), mediana (median of stiffness), rigidez mínima y máxima (minimum and maximum stiffness) y desviación estándar (standard deviation). Fuente: radiodiagnóstico HCUV

La RM es la solución no invasiva para determinar y categorizar esteatosis y fibrosis

LIMITACIONES

Disponibilidad limitada

Coste económico

Contraindicaciones para RM:
dispositivos metálicos, marcapasos

Obesidad mórbida

No validado, valores de corte no
estandarizados

NUEVOS HORIZONTES

Líneas de investigación con cohortes
más amplias

Determinar inflamación

- ERM 3D
- cT1

Técnicas de segmentación

Emplear la RM para detectar variables
predictoras de respuesta

- *Estudios realizados han demostrado que PDFF presenta una AUROC de 0,989 para diferenciar no esteatosis-esteatosis leve (S0-S1) de esteatosis moderada-severa (S2-S3) (2)*
 - *Se ha demostrado AUROC 0,92 de la ERM para detectar fibrosis avanzada con una sensibilidad del 87% y una especificidad de 88% (3)*
 - *Se llevó a cabo un estudio internacional con una de las cohortes de validación más amplias que existen, evidenciando que la ERM es el biomarcador no invasivo con mejores resultados en la detección de fibrosis (4)*
 - *En un estudio transversal con 142 pacientes la RM-PDFF resultó ser más precisa que el CAP para diferenciar esteatosis leve de moderado (AUROC 0,90 PDFF vs 0,73 CAP) (5)*
 - *Estudio prospectivo con 65 pacientes diagnosticados de EHmet evidenció AUROC 0,90 para detectar fibrosis avanzada (F3 o F4) vs AUROC 0,82 para la VCTE (6)*
-

- EHmet: alta prevalencia en países occidentales, presentación hepática del síndrome metabólico
 - Gold standard diagnóstico: biopsia (invasiva)
 - Necesidad de desarrollo de biomarcadores de imagen no invasivos (diagnóstico y seguimiento)
 - Ecografía: primera línea, valoración morfológica, baja eficacia en formas leves de esteatosis
 - Alternativas para valorar fibrosis mediante US y mejorar la sensibilidad en esteatosis avanzada
 - Elastografía cuantitativa: VCTE vs sonoelastografía-modo B
 - Principal limitación: valores de corte no estandarizados, diferencias técnicas
 - Nuevas apuestas por imagen: la cuantificación paramétrica avanzada mediante RM (ERM+PDF) ha demostrado resultados precisos en la cuantificación de grasa y fibrosis
-

Nuevos horizontes

- Necesidad de ampliar las cohortes de validación-RM
 - Estandarizar valores de corte en ecografía-elastografía y RM (PDFF y ERM)
 - Desarrollo de biomarcadores de inflamación
- Creación de algoritmos diagnósticos integrados y adaptados al contexto clínico del paciente
 - Empleo de informes estructurados

- 1 Murzi Pulgar M, Cuyàs Espí B, Soriano Pastor G. Definición e importancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Endocrinol Diabetes Nutr [Internet].2017 Sept [citado 2018 mar 14];2 5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-lo-definicion-e-importancia-enfermedad-por-X2530016417615173>
 - 2 Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 36:22–29.
 - 3 Liang JX, Ampuero J, Niu H, Imajo K, Noureddin M, Behari Jet al; LITMUS Consortium Investigators. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD fibrosis staging with magnetic resonance elastography. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):592-604. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.025.
 - 4 Pavlides M, Mózes FE, Akhtar S, Wonders K, Cobbold J, Tunnicliffe EM, et al. Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis (LITMUS): Assessment & validation of imaging modality performance across the NAFLD spectrum in a prospectively recruited cohort study (the LITMUS imaging study): Study protocol. Contemp Clin Trials. 2023 Nov; 134:107352. doi: 10.1016/j.cct.2023.107352.
 - 5 Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. Gastroenterology. 2016; 150:626–37.
 - 6 Lara Romero C, Liang JX, Fernández-Lizaranzu I, Ampuero Herrojo J, Castell J, Del Prado Alba C, et al. Liver stiffness accuracy by magnetic resonance elastography in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients: a Spanish cohort. Rev Esp Enferm Dig. 2023 Apr;115(4):162-67. doi: 10.17235/reed.2022.8777/2022. PMID: 35791792.
-