CÁC PHƯƠNG PHÁP KHÔNG XÂM NHẬP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ BỆNH GAN NHIỄM MỠ

Bs. Lê Thanh Liêm

Khoa Siêu Âm, Trung Tâm Y Khoa Medic TP.HCM

30/06/2019

HỘI NGHỊ GAN MẬT TP.HCM

Nội dung

1. TỔNG QUAN VÀ TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

2. CHẨN ĐOÁN NAFLD

3. CHẨN ĐOÁN NASH

4. CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN XƠ HÓA GAN

a. Xét nghiệm máu.
b. Các kỹ thuật Siêu âm đàn hồi Gan.
c. Cộng hưởng từ đàn hồi (MRE).

5. KẾT LUẬN

1. Tổng quan

- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ngày càng phổ biến, diễn tiến thầm lặng, gây nhiều biến chứng nghiêm trọng và trở thành mối quan tâm hàng đầu trong lĩnh vực gan mật.

- Bệnh có 2 nhóm: Gan nhiễm mỡ đơn thuần thường không gây biến chứng và viêm gan mỡ không do rượu (NASH), có nguy cơ diễn tiến tới xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

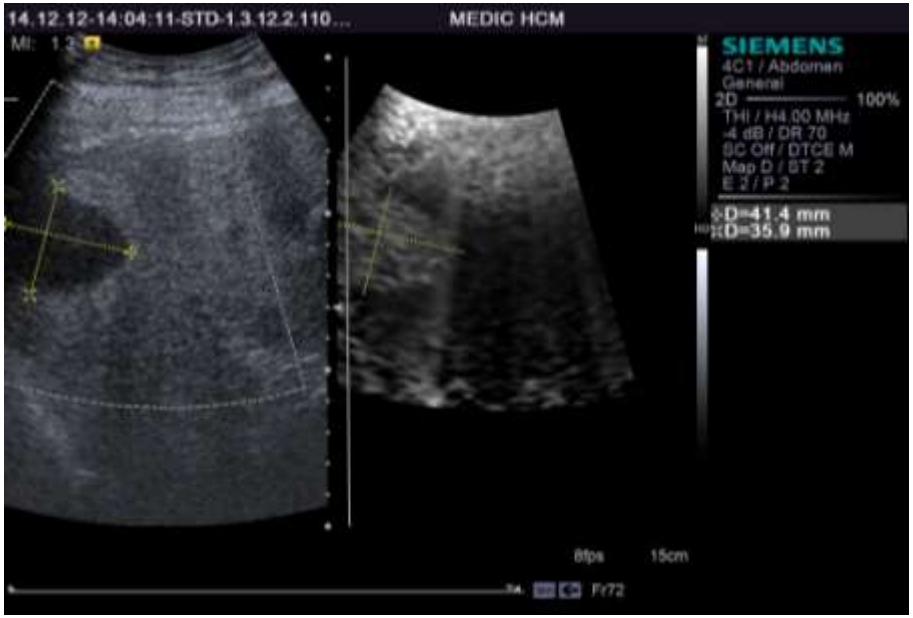
- Xơ hóa gan là một yếu tố quan trọng, có tương quan với dự hậu và tỉ lệ tử vong do bệnh gan.

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.
NASH: Non-alcoholic steatohepatitis.
HCC: Hepatocellular carcinoma

Case report :

HCC trên nền viêm gan mỡ không do rượu (NASH)

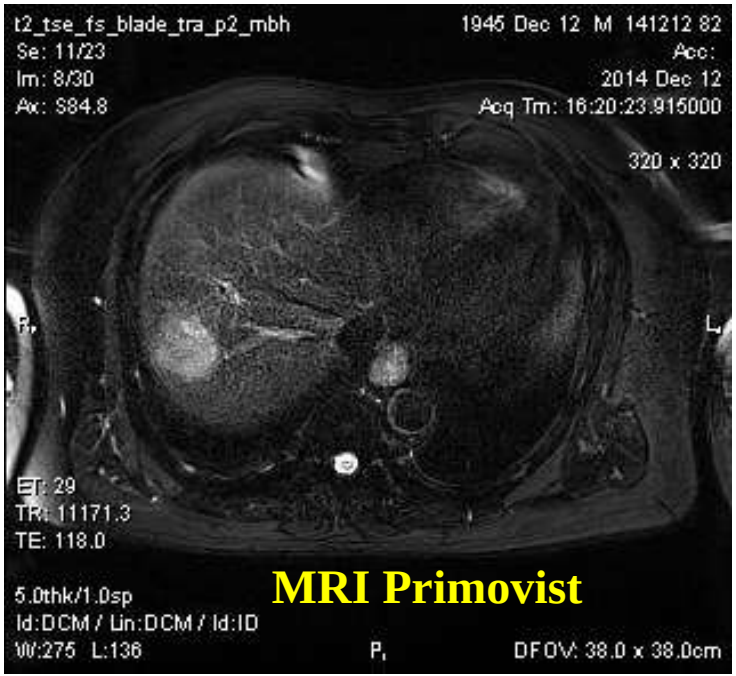
- 69M, Khám sức khỏe định kỳ.
- Test máu: HBV(-), HCV(-), men gan và AFP bình thường.
- Siêu âm thường quy: Gan nhiễm mỡ, kèm tổn thương gan khu trú thùy phải, nghĩ lành tính.



Case report :

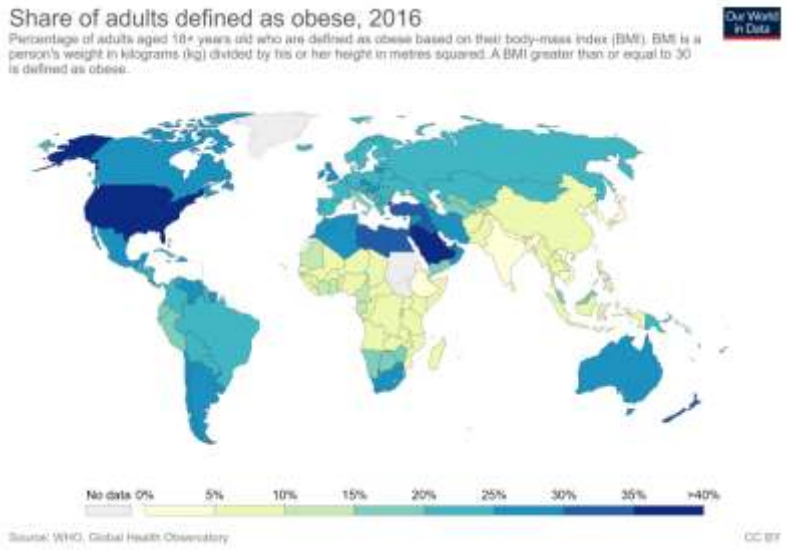
HCC trên nền viêm gan mỡ không do rượu (NASH)

- 69M, Khám sức khỏe định kỳ.
- Test máu: HBV(-), HCV(-), men gan và AFP bình thường.
- Siêu âm thường quy: Gan nhiễm mỡ, kèm tổn thương gan khu trú thùy phải, nghĩ lành tính.
- ARFI: phát hiện gan xơ hóa nặng (F4, V=3,38 m/s) và u gan có độ cứng cao V= 2,84 m/s.
- MSCT, MRI Primovist và phẫu thuật: HCC



Tình hình bệnh gan nhiễm mỡ hiện nay

- Từ 1980 đến 2013, Béo phì tăng 27,5% ở người lớn và 47.1% ở trẻ em. (1)
- Tỷ lệ lưu hành toàn cầu của NAFLD hiện khoảng 24%, phổ biến ở tất cả các châu lục, cao nhất được báo cáo từ Nam Mỹ (31%) và Trung Đông (32%), tiếp theo là Châu Á (27%), Hoa Kỳ (24%) và Châu Âu (23%).(2)
- Tỷ lệ béo phì tại Việt Nam hiện nay khoảng 25% dân số.



(3) Hannah Ritchie and Max Roser, **Obesity & BMI**, https://ourworldindata.org/obesity

(1) Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis, Lancet. 2014 Aug,30; 384(9945): 766-781.

(2) Zobair Younossi, **Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention**, Gastroenterology & Hepatology, Volume 15 | January 2018.

Tình hình bệnh gan nhiễm mỡ hiện nay

**** (1) Theo nghiên cứu của Gupte P và cộng sự :**

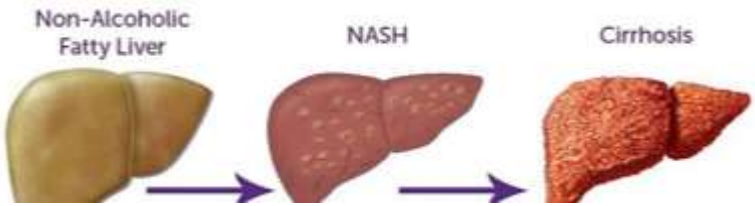
100 cases ĐTĐ 2, không tiền sử uống rượu và không bệnh gan do nguyên nhân khác.

- 49/100: NAFLD /Siêu âm bụng
- 32 sinh thiết gan: 4/32 (12,5%): NAFLD.
  28/32 (87,5%): NASH.
  7/32 (21,8%): Fibrosis (4F1, 3F3).

**** (2) NAFLD → NASH (10% -25%)**

→ Xơ Gan (5% -8% / 5 năm)

→ HCC (12,8%/3 năm).



→ NAFLD / NASH là một kẻ giết người thầm lặng.

(1) Gupte P, **Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus, J Gastroenterl Hepatol** 2004 Aug;19(8):854-8.
(2) Milić S, **Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations**, World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014;20(28):9330-9337.

2. Chẩn đoán NAFLD

- **Sinh thiết gan: tiêu chuẩn vàng**
  - Nhiễm mỡ (> 5% tế bào gan).

- **Các phương pháp không xâm lấn:**
  - Trên bệnh nhân có nguy cơ cao: Béo phì, ĐTĐ, RL Lipid máu, HC chuyển hóa.
  - Loại trừ nguyên nhân khác gây nhiễm mỡ: Rượu, Viêm gan C, thuốc amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids.
  - Chẩn đoán hình ảnh: Nhiễm mỡ trên SA/ CT/ MRI
  - Xét nghiệm máu: Tăng ALT, AST, GGT. Hơn 50% men gan bình thường.
  - Steatosis biomarkers: Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score.

2. Chẩn đoán NAFLD

Chẩn đoán Mức độ Gan nhiễm mỡ

Mức độ Gan nhiễm mỡ không tương quan với nguy cơ biến chứng nặng.

- **Định tính bằng chẩn đoán hình ảnh:** Gan không nhiễm mỡ hoặc Gan nhiễm mỡ độ I, II, III.

  - **CT, MRI và H-MRS:** Độ chính xác cao, chi phí cao.

  - **Siêu âm B Mode:** Sẵn có, chi phí thấp, độ nhạy và đặc hiệu cao (Se 60–94%, Sp 66–97%) (1). Dựa trên các đặc điểm: phản âm tăng, giảm âm vùng sâu, mờ vòm hoành và mạch máu.
    - Không phát hiện nhiễm mỡ <10%. (2)
    - Không phân biệt chính xác Gan nhiễm mỡ đơn thuần và Viêm gan mỡ.
    - Không xác định chính xác mức độ Xơ hóa gan.

H-MRS: proton magnetic resonance spectroscopy

1. Mariana V, et al. Journal of Hepatology 2013 vol. 58j1007–1019.
2.Ryan CK, et al. Liver Transpl 2002;8:1114–1122.

2. Chẩn đoán NAFLD

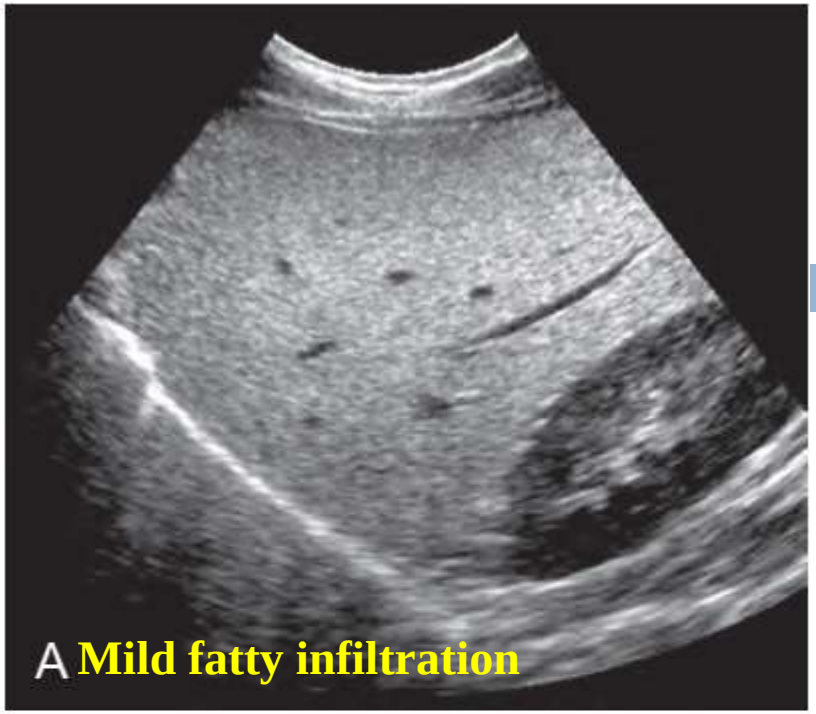
Chẩn đoán Mức độ Gan nhiễm mỡ:
Siêu âm B Mode

DIFFUSE STEATOSIS

MILD
Minimal diffuse increase in hepatic echogenicity

MODERATE
Moderate diffuse increase in hepatic echogenicity
Slightly impaired visualization of intrahepatic vessels and diaphragm

SEVERE
Marked increase in echogenicity
Poor penetration of posterior liver
Poor or no visualization of hepatic vessels and diaphragm



Carol M. Rumack, **Diagnostic Ultrasound,** 4th Edition, 2011

2. Chẩn đoán NAFLD

Chẩn đoán Mức độ Gan nhiễm mỡ

- **Định lượng mỡ:** Chỉ số CAP / Fibroscan hoặc Supersonic thế hệ mới.

CAP (**C**ontrolled **A**ttenuation **P**arameter) cho thông số về mức độ nhiễm mỡ gan bằng cách đo sự giảm dần tín hiệu sóng âm ở mô gan (Đơn vị dB/m).

Thoái hóa mỡ càng nhiều → Hấp thụ sóng âm càng tăng → CAP càng cao.

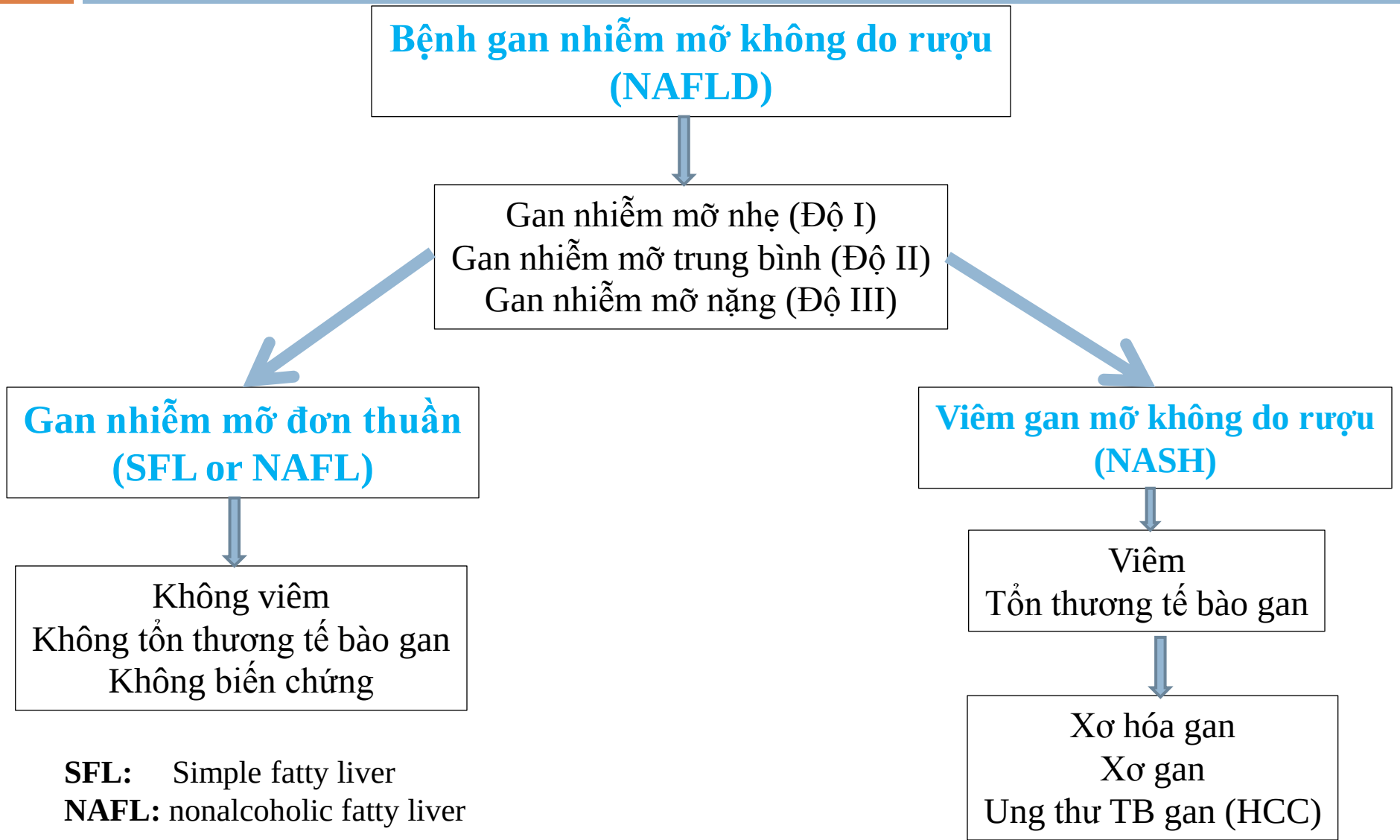
ĐỘ NHIỄM MỠ - CAP

CAP Tối thiểu = 100 dB/m
CAP Tối đa = 400 dB/m
Sai số = ± 5dB/m

Nguồn: Beaugrand et al. Ultrasound Med Biol 2011

Mức độ nhiễm mỡ	Tỉ lệ tế bào gan nhiễm mỡ	CAP (dB/m)	Nhận xét
S0	0%		
S1	1-10%	100 ≥ 237.7	Bình thường
S2	11-30%	237.7 ≥ 259.4	Nhiễm mỡ nhẹ
S3	31-60%	259.4 ≥ 292.3	Nhiễm mỡ vừa
S4	61-100%	292.3 ≥ 400	Nhiễm mỡ nhiều

2. Chẩn đoán NAFLD



SFL: Simple fatty liver
NAFL: nonalcoholic fatty liver

3. Chẩn đoán NASH

- **Sinh thiết gan: tiêu chuẩn vàng**
  - Nhiễm mỡ (> 5% tế bào gan).
  - Tình trạng viêm với tổn thương tế bào gan (dạng thoái hóa nước).
  - Có hay không có xơ hóa gan (F0 → F4 theo Metavir).
- **Các phương pháp không xâm lấn:**
  - Bệnh nhân NAFLD
  - Viêm: ALT, AST, GGT tăng nhẹ đến Trung bình, ALT > AST

    Loại trừ các NN khác gây tăng ALT, AST, GGT

    ALT, AST, GGT bình thường → Ferritin và đánh giá **Xơ hóa gan.**
  - Xét nghiệm khác:

    Cytokin 18

    C-Reactive Protein (CRP)

    NASH Test

    Glyco Liver Profile

3. Chẩn đoán NASH

- Xét nghiệm khác:

Cytokeratin 18 fragments: là một dấu ấn sinh học tốt cho NASH. Chẩn đoán NASH trong số những bệnh nhân bị NAFLD với AUROC=0,83, độ nhạy từ 65 đến 77%, độ đặc hiệu từ 65 đến 92% (Tùy thuộc vào giá trị ngưỡng 216 đến 287 U/l).

C-Reactive Protein (CRP): Tăng trong NASH và nhiều bệnh lý viêm nhiễm khác (không đặc hiệu).

NashTest: AUROC=0,79 trong chẩn đoán NASH, bao gồm 13 thông số: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng và nồng độ triglyceride, cholesterol, Alpha2-macroglobulin, apolipoprotein A1, Haptoglobin, GGT, ALT, AST và bilirubin.

Glyco Liver Profile: đo lường bốn N-glycans và tính toán tỷ lệ giữa chúng để tạo ra bốn kết quả: Chỉ số viêm gan, Xơ hóa gan, Xơ gan và Tiên lượng HCC.

4. Các kỹ thuật chẩn đoán Xơ hóa gan

a. Xét nghiệm máu.

- APRI Index, FIB 4, NAFLD Fibrosis Score,… rẽ, sẳn có, ít chính xác.
- FibroMeter NAFLD: AUROC cho F2, F3 và F4 là 0,94, 0,94 và 0,90.
- Fibro Test: AUROC cho F2-4 và F3-4 là 0,75 và 0,81.

b. Siêu âm, CT, MRI thường quy: Độ nhạy và đặc hiệu thấp.

c. Các kỹ thuật Siêu âm đàn hồi Gan.

c. Cộng hưởng từ đàn hồi (MRE):

- Định lượng mức độ xơ hóa gan không xâm lấn, có độ chính xác cao và đã được FDA thông qua từ năm 2009.

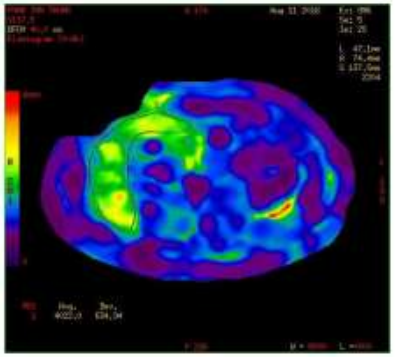
- Hạn chế: Đắc tiền và chưa phổ biến.

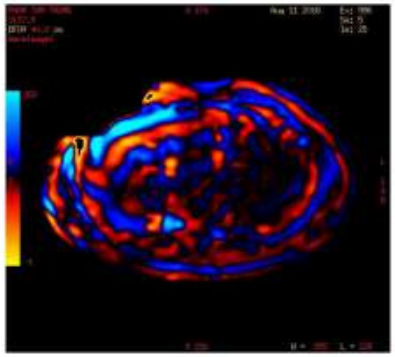
Bệnh viện : MEDIC Khoa: PK
LÂM SÀNG :
Máy : GE SIGNA EXPLORER
Vùng : GAN Không tiêm tương phản

Proposed Guideline For Interpretation Of Liver Stiffness With MRE Performed at 60 Hz Frequency

Stiffness of the liver (KPa)	Staging of liver fibrosis
<2.5 kPa	Normal
2.5–2.9	Normal or inflammation
2.9–3.5	Stage 1–2 fibrosis
3.5–4	Stage 2–3 fibrosis
4–5	Stage 3–4 fibrosis
>5	Stage 4 fibrosis

(Richard L. Ehman, MD Department of Radiology. Mayo Clinic College Of Medicine, USA)





KẾT LUẬN:
GAN XƠ HÓA TIẾN TRIỂN (4.022 KPa – F3)
KHÔNG THẤY U GAN TRÊN MRI.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 10/8/2016

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: *A Practical Guide*, First Edition. Edited by Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, and Christopher P. Day. © 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

Các kỹ thuật Siêu âm đàn hồi Gan

STT	Kỹ thuật	Tên máy	Công nghệ	Mức độ nhiễm mỡ	Nguồn rung động
1	Transient elastography	Fibroscan	**pSWE**	Định lượng mỡ (CAP)	Rung động cơ học **(VCTE)**
2	SSI	Supersonic Mach 30	Realtime 2D Elastography	Định lượng mỡ	Xung lực âm **(RTE)**
3	ARFI	Siemens Acuson	**pSWE**	Định tính (B Mode)	
4	S-Shearwave	Samsung	**pSWE** Realtime 2D Elastography	Định tính (B Mode)	
5	GE Shearwave	LOGIQ	Realtime Elastography	Định tính (B Mode)	

pSWE: point Shear Wave Elastography.
VCTE: Vibration Controlled Transient Elastography.
RFE: Radiation Force Elastography.

Siêu âm đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography – Fibroscan)

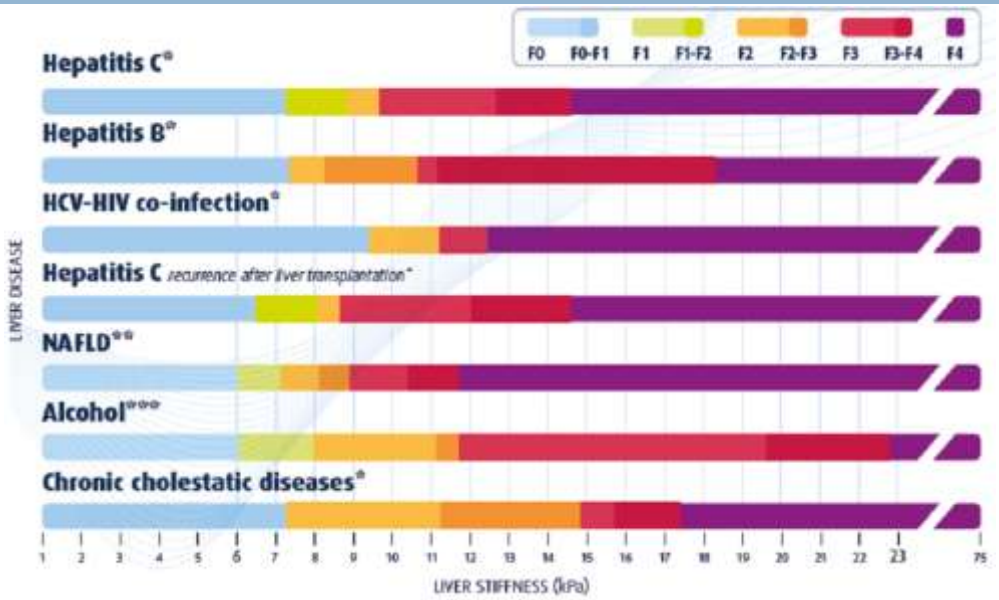
- Đầu dò phát sóng biến dạng vào gan và đo vận tốc ở độ sâu 2,5 cm đến 6,5cm tính từ mặt da (đơn vị kPa).

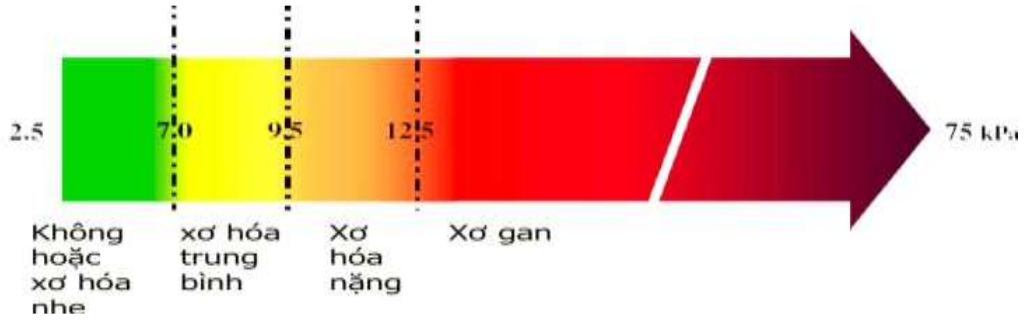
- Được chấp nhận rộng rải và có nhiều nghiên cứu chứng minh độ chính xác cao (>1600 Nghiên cứu, 60 quốc gia).

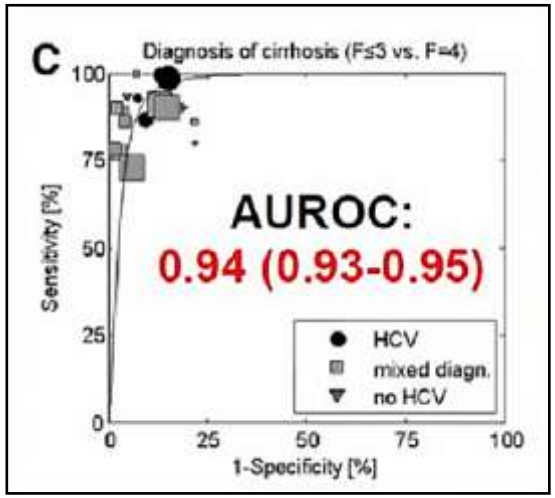
- **Hạn chế:** béo phì (cải thiện bằng đầu dò XL) và báng bụng, có tổn thương khu trú ở gan phải. Người khám không thấy được gan và vùng ROI.

Siêu âm đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography – Fibroscan)

- FDA thông qua vào năm 2013.
- Có bảng phân loại mức độ xơ hóa gan tùy theo từng nguyên nhân cụ thể.
- Ngoài ra máy cung cấp thêm thông tin mức độ gan nhiễm mỡ dựa vào chỉ số CAP.



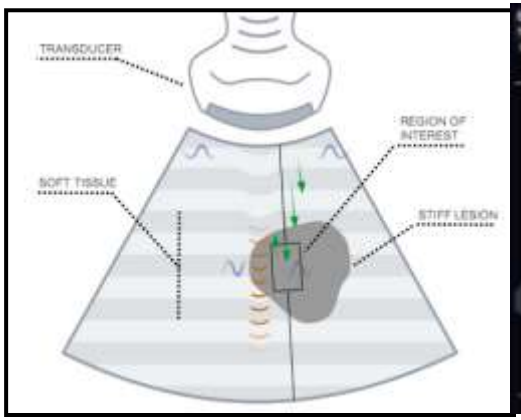




CAI

Kỹ thuật tạo hình xung lực bức xạ âm (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging - ARFI)

- Đã được FDA thông qua vào năm 2013, có khá nhiều nghiên cứu và đang triển khai ngày càng rộng rãi.
- Trong kỹ thuật ARFI, sóng biến dạng được tạo ra trực tiếp trong mô.
- VTQ (Virtual Touch Tissue Quantification) đo vận tốc sóng biến dạng truyền qua mô nhờ chùm sóng âm siêu nhạy (tracking beam) do đầu dò phát ra.
- **Ưu điểm:** Kết hợp giữa siêu âm **B-Mode, Doppler và Elastography** giúp cung cấp nhiều thông tin trong cùng một lần khám. Có thể áp dụng ở nhiều cơ quan khác nhau, ở bệnh nhân béo phì và báng bụng.
- **Hạn chế:** Nhạy với động tác thở, liên quan đến kỹ năng thực hiện.



Định lượng mức độ xơ hóa gan bằng kỹ thuật ARFI_VTQ

Authors	Cutoff > F0	Sen	Spf	Cutoff > F1	Sen	Spf	Cut-off > F2	Sen	Spf	Cutoff > F3	Sen	Spf
Lupsor M	1.19			1.34			1.61			2		
Friedrich-Rust M				1.37	68.5	92.6	1.45	83.9	86	1.75	81.8	91.5
Fiebinteau C	1.185	89	87	1.215	89.4	100	1.54	97	100	1.94	100	98
Grgurevic I	1.3	88.9	95				1.57	85.2	84.6	1.86	95	94.4
Kim JE	1.22	75.4	89.5									
Osaki A				1.47	100	75						
Takahashi H				1.34	91.4	80	1.44	96.2	79.3	1.8	94.1	86.8
Yoneda M							1.77	100	91	1.9	100	96
Sporea I	1.26									1.78		

Median cut-off value for Dx of > F0: 1.23 m/s (Se: 88.9, Sp: 89.5)

> F1: 1.34 m/s (Se: 90.4, Sp: 86.3)

> F2: 1.55 m/s (Se: 96.2, Sp: 86.0)

> F3: 1.86 m/s (Se: 95.0, Sp: 94.4)

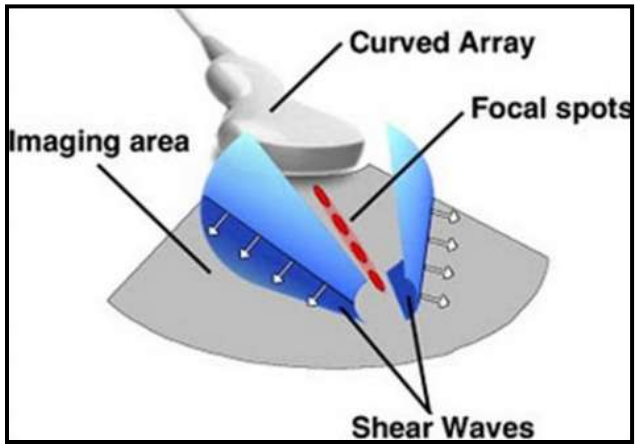
Cut-off value: ARFI

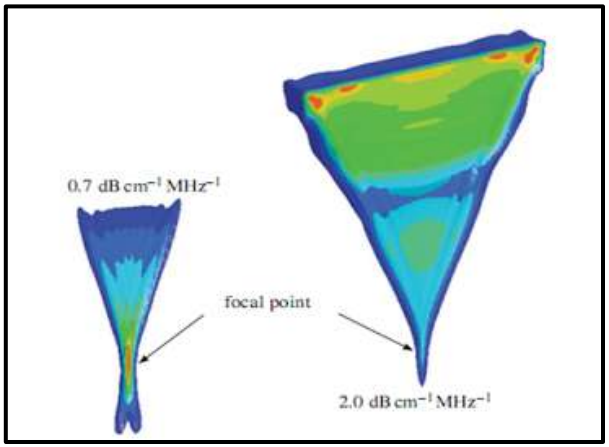
Tạo hình đàn hồi sóng biến dạng SSI (Supersonic shear Imagine)

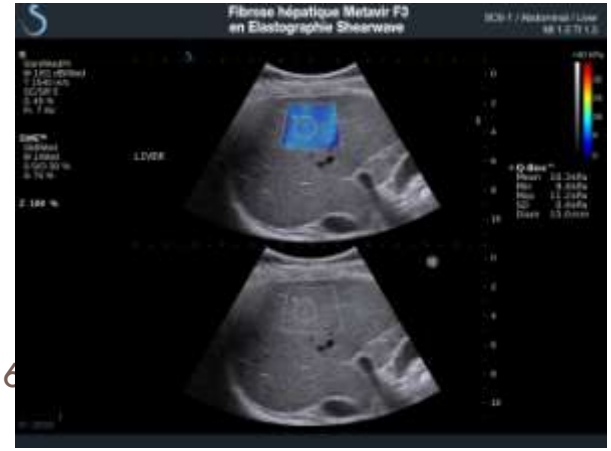
- Máy Supersonic Imagine Aixplorer tạo ra sóng biến dạng bằng cách tạo ra nhiều chùm xung đẩy (Pushing beams) theo độ sâu tăng dần trong mô.

- Các chùm xung đẩy nối tiếp ở 5 độ sâu cách nhau 4,25 mm, tạo ra nón sóng biến dạng lan truyền trong mô và gây dời chỗ mô.

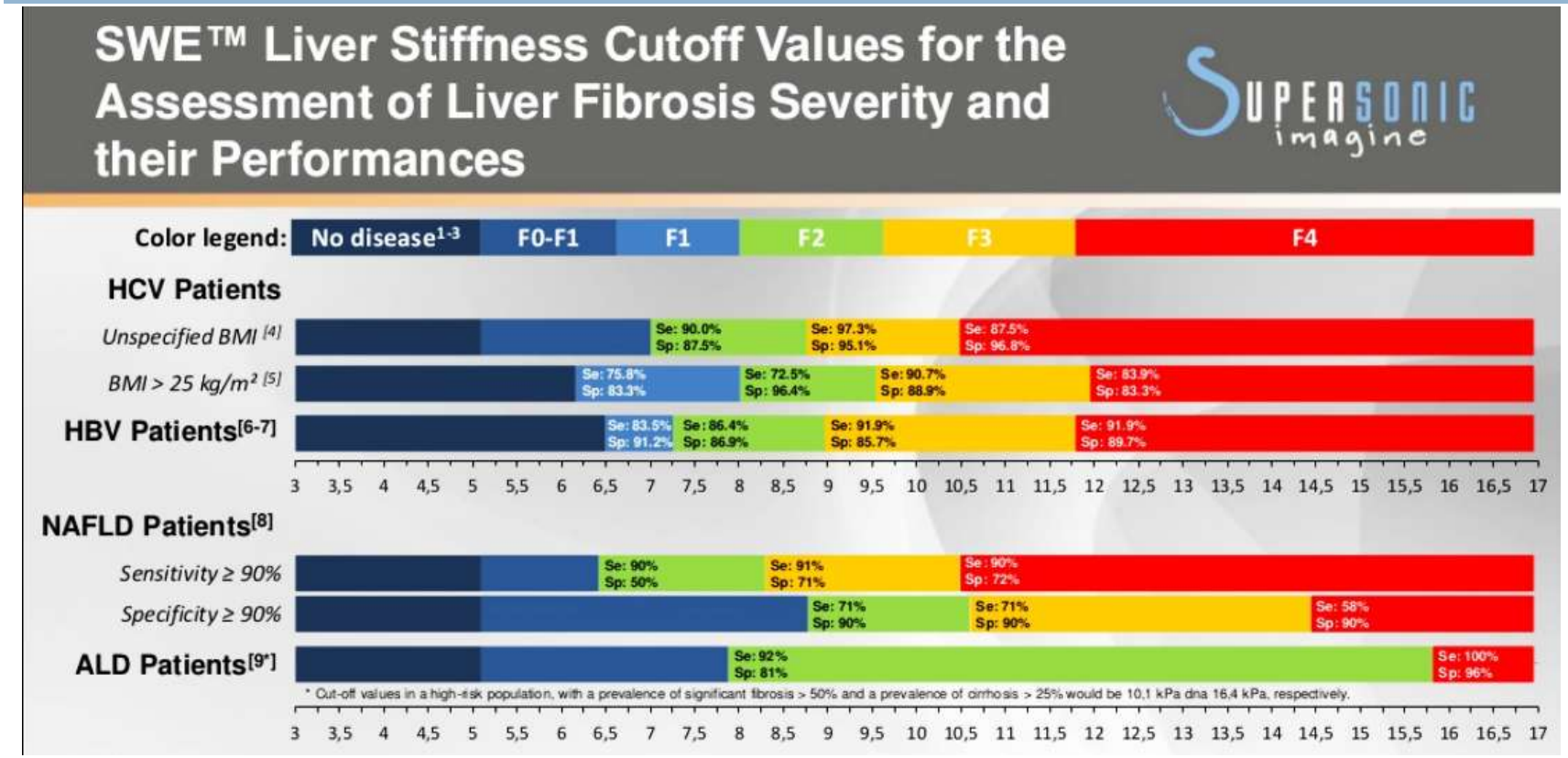
- Đây là kỹ thuật siêu âm đàn hồi 2D realtime Elastography, được nhiều nghiên cứu chứng minh độ chính xác rất cao và đã được FDA thông qua.







Tạo hình đàn hồi sóng biến dạng SSI (Supersonic shear Imagine)



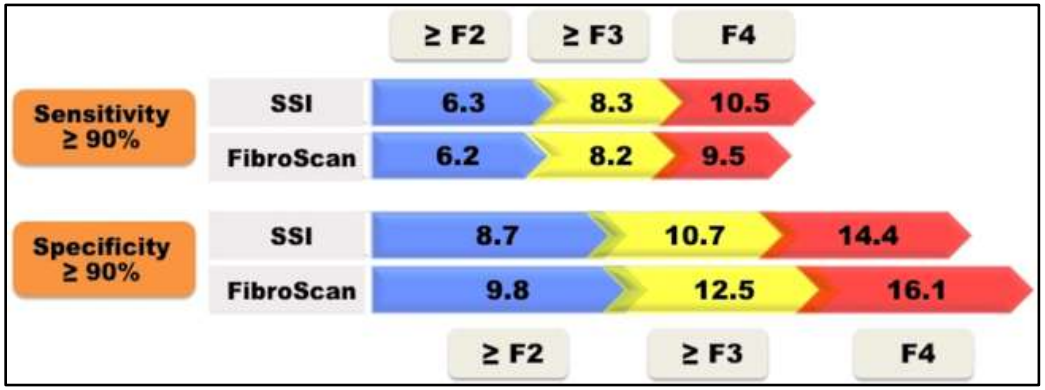
➢**Ưu điểm:** Kết hợp giữa siêu âm **B-Mode, Doppler và Elastography** trong cùng một lần khám. Thực hiện được ở bệnh nhân béo phì và báng bụng.

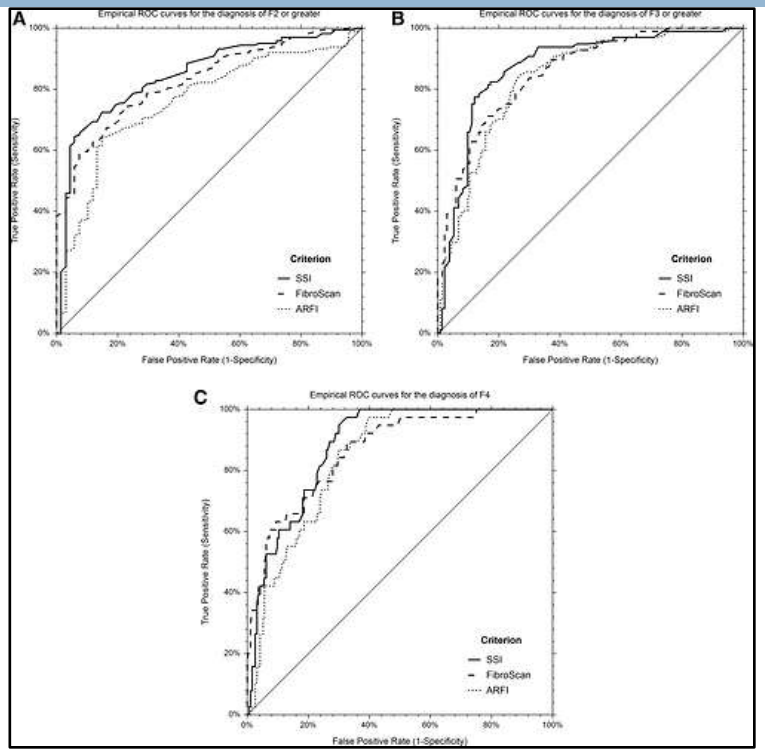
Ngoài ra, có thể **định lượng mức độ gan nhiễm mỡ**.

➢**Hạn chế:** nhạy với động tác thở, liên quan đến kỹ năng thực hiện.

Research:

Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy





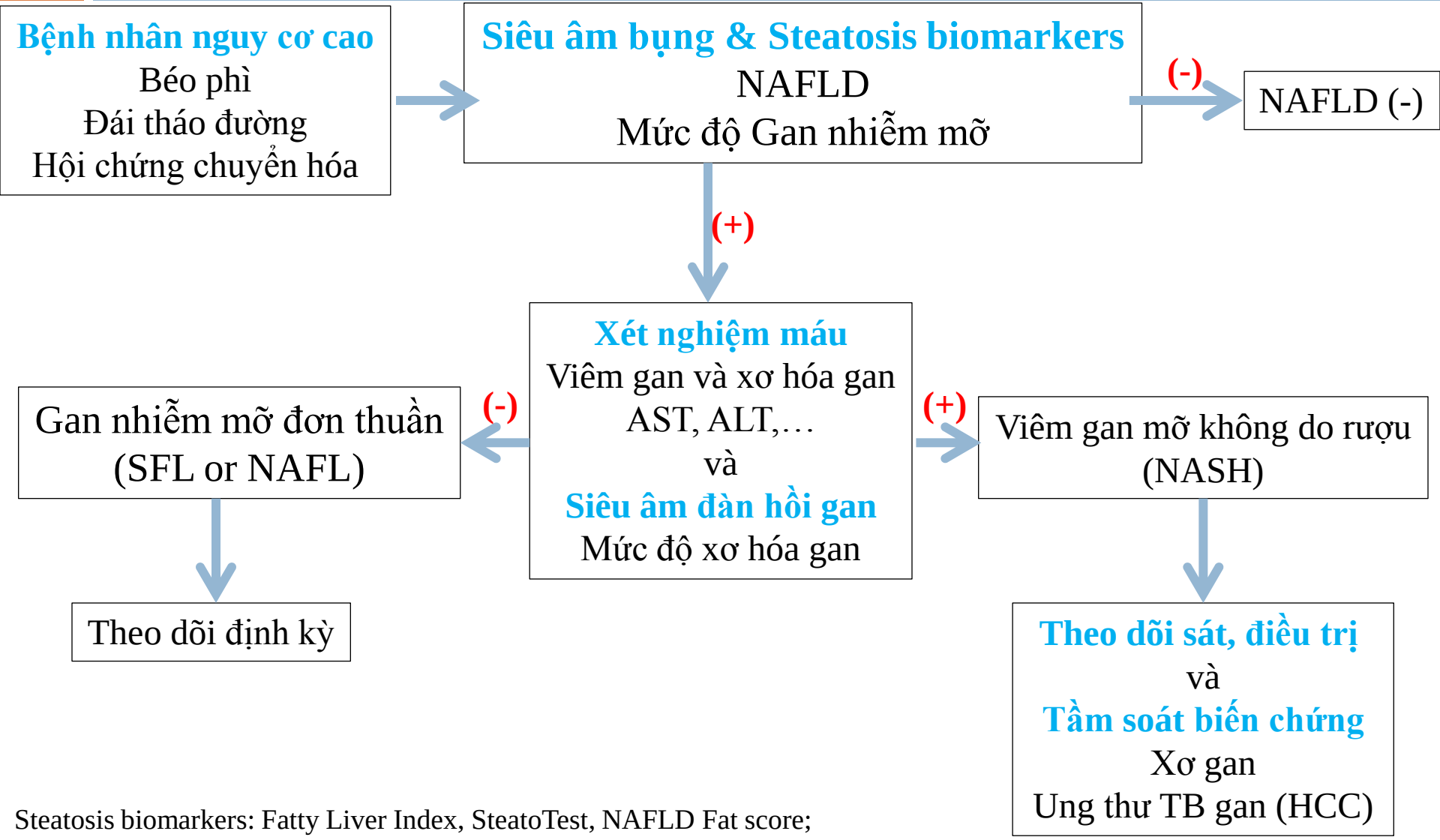
291 bệnh nhân NAFLD, có sinh thiết gan, từ 11/2011 đến 2/2015 tại 2 bệnh viện đại học Pháp

Các đường cong ROC cho SSI, FibroScan và ARFI để chẩn đoán (A) xơ hóa đáng kể (≥ F2), (B) xơ hóa nặng (≥ F3), (C) và xơ gan (F4).

- **AUROC:** SSI (0,86 đến 0,89) và FibroScan (0,82 đến 0,87), ARFI (0,77 đến 0,84).
- SSI có độ chính xác cao hơn ARFI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (≥F2) (P = 0,004).
- Không có sự khác biệt đáng kể giữa ba kỹ thuật để chẩn đoán xơ hóa nặng và xơ gan.

Hepatology, Volume: 63, Issue: 6, Pages: 1817-1827, First published: 13 December 2015, DOI: (10.1002/hep.28394)

Quy trình tiếp cận Chẩn đoán và Quản lý NAFLD



Steatosis biomarkers: Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score;

Kết Luận

- Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ngày càng phổ biến, rất cần được **quan tâm** để phát hiện và quản lý, tránh biến chứng nặng.

- **Sinh thiết gan** là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NAFLD, đánh giá mức độ xơ hóa gan, nhưng đây là kỹ thuật xâm lấn.

- Hiện nay, có rất nhiều phương pháp không xâm lấn giúp tiếp cận bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, cần tận dụng và phối hợp để giúp chẩn đoán chính xác và việc điều trị đạt hiệu quả cao.

- **Siêu âm đàn hồi mô** giúp đánh giá xơ hóa gan không xâm lấn, có độ chính xác cao, dễ thực hiện, có thể lập lại và đã được sử dụng ngày càng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

(1) **Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis**, Lancet. 2014 Aug,30; 384(9945): 766-781.

(2) Zobair Younossi, **Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention**, Gastroenterology & Hepatology, Volume 15 | January 2018.

(3) Hannah Ritchie and Max Roser, **Obesity & BMI**, https://ourworldindata.org/obesity.

(4) Gupte P, **Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus, J Gastroenterl Hepatol** 2004 Aug;19(8):854-8.

(5) Milić S, **Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations**, World Journal of Gastroenterology : WJG. 2014;20(28):9330-9337.

(6) Carol M. Rumack, **Diagnostic Ultrasound,** 4th Edition, 2011.

(7) *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*: *A Practical Guide*, First Edition. Edited by Geoffrey C. Farrell, Arthur J. McCullough, and Christopher P. Day. © 2013 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2013 by John Wiley & Sons, Ltd.

(8) **Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy,** Hepatology, Volume: 63, Issue: 6, Pages: 1817-1827, First published: 13 December 2015.

(9) Giovanna Ferraioli, **Wfumb Guidelines And Recommendations For Clinical Use Of Ultrasound Elastography Part 3: Liver,** Ultrasound in Med. & Biol., Vol. -, No. -, pp. 1–19, 2015.

(10) D. Cosgrove, **EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography Part 2: Clinical Applications**, Ultraschall in Med 2013; 34: 238–253.

(11) Masatoshi Kudo, **JSUM Ultrasound Elastography Practice Guideline: Liver, Journal of Medical Ultrasonics** (Impact Factor: 0.74). 10/2013; 40(4). DOI: 10.1007/s10396-013-0460-5.

(12) Sudhakar K Venkatesh, **Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis and Clinical Applications,** J Magn Reson Imaging, 2013 Mar; 37(3): 544-555.

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN!

LIÊN HỆ

Bs Lê Thanh Liêm, Khoa Siêu Âm, Trung Tâm Y Khoa Medic
Email: bslethanhliem@gmail.com