

# LEVERN I BILD – DIAGNOSTIK I DAG OCH I MORGON

Vid cirros och dess komplikationer har bilddiagnostiska metoder en given plats. Med tekniska framsteg kan bilddiagnostik bli aktuell i tidigare skeden av immunologiskt medierad leversjukdom.



NILS ALBIIN, överläkare, röntgenkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge [nils.albiin@ki.se](mailto:nils.albiin@ki.se)

Dagens diagnostik av immunologiskt medierade leversjukdomar vilar primärt inte på bilddiagnostik. Däremot har bilddiagnostiken en betydande roll när dessa sjukdomar leder till leverfibros som tenderar att progrediera, vilket i sin tur leder till nedsatt leverfunktion, cirros, och slutligen portal hypertension. Nya tekniska framsteg har gjort att bilddiagnostik kan bli aktuell även i tidigare skeden.

Korrekt diagnos och gradering av leverfibros är avgörande för prognos och behandling av leversjukdom. Nuvarande etablerade standardmetod, leverbiopsi, kan inte användas för populationsbaserad screening eller för övervakning av progress eller regress. För bilddiagnostik av manifest cirros kan de flesta metoder användas [1]. Den diagnostiska säkerheten (diagnostic accuracy) vid manifest cirros är högst för magnetisk resonanstomografi (MRT), följt av datortomografi (DT) och ultraljud: 70, 67 respektive 64 procent [2]. Emellertid är noggrann stadiindelning av fibros eller diagnostik av lindrig fibros ofta inte möjlig med konventionell bildteknik [2-4]. Med nyare tekniker kommer detta att bli möjligt.

I denna övergripande sammanställning av bilddiagnostiska metoder har tonvikten lagts vid dessa nya tekniker, som är mycket lovande. Avslutningsvis beskrivs även bilddiagnostik av hepatocellulär cancer och kolangiokarcinom, som är fruktade komplikationer till cirros/hepatit respektive primär skleroserande kolangit (Figur 1 och 2).

## Ultraljud

Vid utredning av patienter med diffus leversjukdom inleder man ofta med en ultraljudsundersökning. I regel får man en god kvalitativ uppfattning om leverparenkymet, men tilläggas bör att metoden är extremt undersökarberoende. Även patientens kroppsbyggnad har betydelse; exempelvis adipositas och skymmande gasinnehållande tarmar försvårar avsevärt. Både leverfibros och leversteatos ger en ekotät, svårundersökt lever, och sjukdomarna kan likna varandra och kan finnas samtidigt, varför differentialdiagnostiken ibland är svår.

Typiska förändringar vid cirros är oregelbunden/nodulär leveryta, trubbig kant, grov ekostruktur, hyperekogent parenkym, konturerade intrahepatiska kärl och splenomegali. Värdet av ultraljud vid tidig diagnostik av fibros är begränsad. Med dopplertechnik kan kärlflöden kvantifieras, men värdet för att kunna gradera fibros är ifrågasatt [5]. Den stora nyttan

med konventionellt ultraljud är att påvisa fokala lesioner/tumörer, som vid behov kan karakteriseras genom kontrastförstärkt ultraljudsundersökning och biopseras vid behov.

## Kontrastförstärkt ultraljud

Kontrastförstärkt ultraljud har gett en ny dimension till ultraljudsdiagnostiken vid kronisk leversjukdom. Det är en teknik som innebär intravenös administration av små, gasfyllda mikrobubblor som ökar dopplersignalen med ca 20 dB. De två kommersiellt tillgängliga kontrastmedlen som finns skiljer sig åt i design och kinetik, och sannolikt kan båda användas för att gradera cirros. Emellertid fås olika transittvärden, varför kontrastmedlen inte är utbytbara och därmed kan ge olika resultat [6]. Sammanfattningsvis är kontrastförstärkt ultraljud en icke-invasiv undersökning som tillförlitligt kan utsluta manifest cirros (baserat på kontrastmedlets transittid), men ytterligare studier krävs för att säkerställa att tekniken kan användas för gradering av fibros.

## Ultraljudselastografi

Med ultraljudselastografi (Fibroscan), som är en enkel, snabb och icke-invasiv teknik, kan leverns styvhet kvantifieras. Metoden är också tillförlitlig för detektion av signifikant fibros/cirros med en sensitivitet på 87 procent och en specificitet på 91 procent [3], men den är inte tillförlitlig för diagnostik av tidig fibros [7]. Tekniken är begränsad när det gäller patienter med adipositas, ascites och tränga interkostalspatier.

## Datortomografi

Multidetektor-DT utmärks främst av dess utmärkta morfologiska visualisering vid både diffus och fokal leversjukdom samt förmågan att framställa de anatomiska förhållandena mellan levern och intilliggande organ [8]. För diagnostik av manifest cirros är leverparenkymförändringar (heterogenitet och regenerativa noduli), morfologiska förändringar (atrofi av höger lob och mediala segmentet, hypertrofi av det laterala segmentet och lobus caudatus, vidgat perikolecystiskt spatium och vidgat periportal storlek) och manifestationer av

## ■ sammanfattat

**Kronisk leversjukdom** leder ofta till progressiv fibros med cirros och portal hypertension och ökar risken för hepatocellulär cancer.

**Manifest cirros** och dess komplikationer kan diagnostiseras tillförlitligt med ultraljud, datortomografi (DT) och magnetkamera (MRT), men för bilddiagnostik av tidig fibros/cirros krävs ny teknik.

**Med användning av magnetkamera** finns flera lovande

tekniker: magnetisk resonanselastografi, diffusionsviktad MRT och magnetisk resonansspektroskopi (MRS).

**Inom DT** finns nya möjligheter i form av låg kilovolt- och sk dual energy-teknik, men leverstudier saknas i dagsläget. Ultraljud med kontrast är också en lovande teknik.

**Den enklaste och snabbaste metoden** för diagnostik av manifest cirros är ultraljudselastografi.



**Figur 1.** Patient med järnbristanemi. Gastroskopi har påvisat esofagusvaricer. Vid DT-undersökning påvisas en cirrotisk lever med hepatocellulär cancer (vit pil) i vänstra leverlobens segment 4b. Notera de typiska cirrosförändringarna i form av oregelbunden leveryta (små pilar) och atrofi. I gallblåsan finns ett förkalkat konkrement (öppen pil). Mjälten (M) är normalstor. P = vena portae, V = vena cava inferior, A = aorta, B = bukspottkörteln.

portal hypertension (splenomegali, dilatation av mjältvenen, ascites och kollateraler på grund av portosystemiska shuntar) de bästa prediktiva tecknen [2].

### Datortomografi med lågkilovolt- och dual energy-teknik

Ny DT-teknik, såsom lågkilovolt- och sk dual energy-DT, ger ökade möjligheter att identifiera attenueringsskillnader. Förkalkningar och jodhalt kan kvantifieras och strål- och kontrastdoser reduceras [8]. Således finns mycket lovande tekniker, och framtida studier får visa användningsområdet när det gäller immunologiska leversjukdomar.

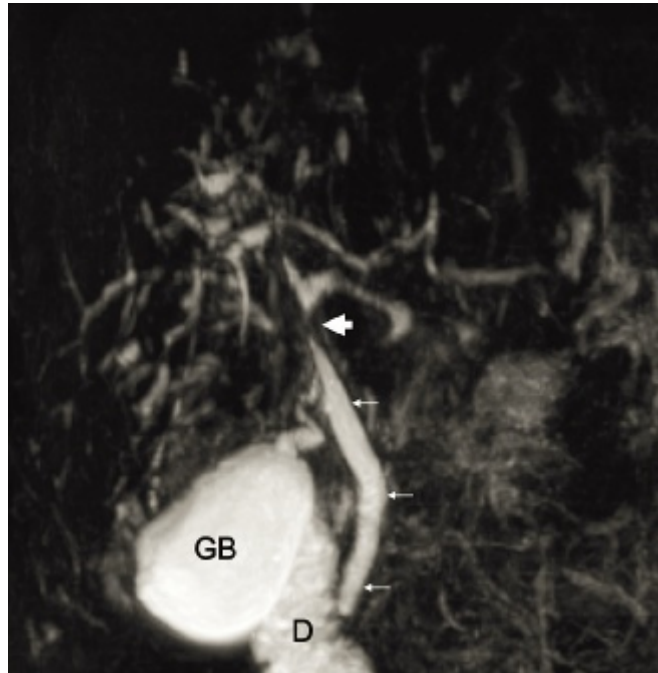
### Magnetisk resonanstomografi

Magnetisk resonanstomografi (MRT) är modaliteten med flest tekniker och möjliggör förutom morfologisk kartläggning bedömning av hepatobiliär funktion, fysikaliska egenskaper och biokemiskt tillstånd i levern. Ingen annan metod har alla dessa möjligheter. Emellertid kräver flera av metoderna ytterligare studier innan de kan implementeras i klinisk praxis. För diagnostik av manifest cirros räcker ofta en enkel magnetkameraundersökning. De cirrosparametrar som används vid DT (se ovan) gäller också för MRT [2]. För gradering av hepatobiliär funktion och fibros/cirros behövs mer avancerade metoder (se nedan).

### Hepatobiliära kontrastmedel för MRT

Hepatobiliära kontrastmedel tas upp av fungerande hepatocyter och utsöndras i gallan, och deras paramagnetiska egenskaper förkortar T1 i lever och galla. En väl fungerande lever blir därmed ljus på bilderna och gallvägarna vita. Det finns tre registrerade kontrastmedel för intravenös tillförsel: mangafodipirtrinatium (Mn-DPDP), gadobenatdimeglumin (Gd-BOPTA) och gadoxetinsyra (Gd-EOB-DTPA).

Hepatocyt-specifik uppladdning förbättrar detektionen av leverlesioner, och de kan karakteriseras som hepatocellulära eller icke-hepatocellulära. Exempelvis hepatocellulär cancer har nedsatt upptag och kan skiljas från regenerativa noduli och fokala nodulär hyperplasi. Den biliära utsöndringen kan användas för att utvärdera gallvägarnas anatomiska struktur, och avflödes hinder kan påvisas. I framtiden kan leverspecifika kontrastmedel få bredare tillämpningar, exempelvis för



**Figur 2.** 46-årig man med primär skleroserande kolangit, diagnostiserad för 13 år sedan. Under den senaste tiden har han blivit försämrad med nedsatt ork, sjunkande albumin- och stigande bilirubin-nivåer. Han utreds nu för levertransplantation. Magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP) påvisar multipla och högraddiga gallgångsstrikturer intrahepatiskt och i gallkonfluensen (pil) i leverhilus. Extrahepatiskt, i koledokus (små pilar), finns däremot inga kolangitförändringar. GB = gallblåsa, D = duodenum.

klassificering av levercirros och kvantifiering av leverfunktionen.

### Nya metoder för in vivo-undersökning av leverfibros

**Kontrastförstärkt MRT.** Vid dynamisk gadoliniumkontrastförstärkt undersökning av en cirrotisk lever är i regel kontrastuppladdningen fördröjd. Förekomst av områden med tidig och heterogen kontrastuppladdning är tecken på inflammation. Om man kombinerar extracellulärt gadoliniumkontrastmedel med Kupffercells- och leverspecifikt kontrastmedel (superparamagnetisk järnoxid, SPIO) fås en hög säkerhet vid påvisning av fibros (93 procent) [4, 9].

**Diffusionsviktad magnetisk resonanstomografi (DW-MRT)** är en teknik som bedömer graden av molekylär diffusion i vävnader. Diffusion är den term som används för att beskriva slumpvis termisk rörelse av molekyler (även kallad brownsk rörelse) i fast materia. Vid leverfibros begränsas diffusionen av ökad kollagenhalt och nedsatt vatteninnehåll. Flera rapporter har beskrivit nedsatt diffusion hos patienter med olika grader av levercirros, jämfört med friska individer, men vid försök till gradering av fibros hos hepatit C-patienter har resultaten varit varierande. Ytterligare forskning är nödvändig [4].

**Magnetisk resonansspektroskopi.** Med magnetisk resonansspektroskopi (MRS) kan man undersöka metaboliska processer i organ. Tekniken för in vivo-undersökningar har funnits i över två decennier men har inte varit applicerbar på övre abdomen förrän nu. De isotoper som används är väte ( $^1\text{H}$ ), kol ( $^{13}\text{C}$ ), kväve ( $^{15}\text{N}$ ) och fluor ( $^{19}\text{F}$ ). Dessa kärnor beter sig som

magnetiska dipoler i magnetfältet. Genom att variera magnetfältet och ge radiofrekventa (RF) pulser förändras kärnornas position och energistatus, vilket ger upphov till en svag RF-signal. Denna kan detekteras med MRS och omvandlas till ett frekvensspektrum för att ge biokemisk information. Protonbaserad MRS möjliggör kvantifiering av lipidprofiler och <sup>13</sup>C-baserad MRS fokuserar på kolhydrater/aminosyror. <sup>31</sup>P-baserad MRS ger insikter om cellernas omsättning och energistatus [10]. MRS av levern är en teknik under utveckling och med potential att förbättra vävnadskaraktisering.

**Magnetisk resonanselastografi.** Många sjukdomsprocesser, såsom cirros och malignitet, skapar ökad vävnadsstelhet, som ibland kan identifieras genom manuell palpation av valda organ vid fysikalisk undersökning. Den tekniska utvecklingen har nu gjort att detta kan framställas med bildgivande metoder, både ultraljud [11] och magnetkamera. Fortplantningen av mekaniska vågor kan mätas och framställas. För att upptäcka steg 2–4-fibros, jämfört med leverhistologin från biopsi, har en sensitivitet på 86 procent och en specificitet på 85 procent redovisats i kombination med ett högt negativt prediktivt värde (97 procent) för att utesluta förekomst av ockult, avancerad fibros [12]. Ytterligare utvärdering krävs.

**Positronemissionstomografi.** Molekylär bilddiagnostik kan med hög sensitivitet och specificitet framställa olika cellulära biokemiska processer. Den mest använda och kända tekniken är <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglukospositronemissionstomografi (FDG-PET), som har blivit en viktig metod för att stadieindela flera av de vanligaste cancerformerna, inklusive lymfom, lungcancer, bröstcancer och kolorektal cancer. FDG-PET kan också användas för att bedöma respons och recidiv. Även andra spårämnen används, tex <sup>11</sup>C-acetat, som bättre påvisar högt

differentierad hepatocellulär cancer, medan lågt differentierad bättre påvisas med FDG.

**Levercirros och hepatocellulär cancer.** Incidensen av hepatocellulär cancer förväntas öka under de närmaste 20 åren, främst beroende på hepatit C-infektion med senare cirrosutveckling. Även cirros av annan orsak innebär ökad risk för tumörutveckling. Hepatocellulär cancer kan fångas på ett tidigare stadium på grund av införda screening/övervakningsprogram med ultraljudsundersökning och förhoppningsvis förbättra överlevnaden. Biopsi krävs inte längre före behandling, och diagnosen hepatocellulär cancer ställs utifrån bild-diagnostiska kriterier: en tumör större än 2 cm visar kontrastuppladdning typisk för hepatocellulär cancer (hypervaskulär i arteriell fas följt av utsköljning, »wash out«, i venös fas). För en tumör som mäter 1–2 cm krävs typisk kontrastdynamik vid undersökning med olika metoder.

**Primär skleroserande kolangit och kolangiokarcinom.** Vid framskriden primär skleroserande kolangit finns typiska kolangitförändringar både intra- och extrahepatiskt: områden med gallgångsdilatation och periportal inflammation (ödem och kontrastuppladdning). Om en segmentell/subsegmentell portavenstrombos uppstår följs den av en motsvarande atrofi med typisk formförändring av levern. Eftersom dessa patienter har en ökad risk att utveckla kolangiokarcinom är det av extra stor vikt att bedöma varje striktur för att skilja maligna från benigna. Kolangiokarcinomstrikturer ger i regel ett signifikant avflödeshinder, som kan påvisas i form av avsaknad av kontrastutsöndring (hepatobiliärt MR-kontrastmedel) i affekterade segment [13].

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

## REFERENSER

1. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol.* 2009;50:17-35.
2. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirol.* 2008;51 Suppl 1:17-26.
3. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:1670-81.
4. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shiehmorteza M, Viamonte B, Mazhar S, et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics.* 2009;29:1615-35.
5. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:383-7.
6. Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Goldin RD, Thomas HC, Cosgrove DO, et al. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist. *Radiology.* 2006;240:130-5.
7. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2589-600.
8. Boll DT, Merkle EM. Diffuse liver disease: strategies for hepatic CT and MR imaging. *Radiographics.* 2009;29:1591-614.
9. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, Hassanein TI, Sirlin CB. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2006;239:425-37.
10. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology.* 2008;47:332-42.
11. Stål P, von Seth E, Bergquist A, Nemeth A, Weiland O. Elastografi – nytt hjälpmedel för diagnostik av kronisk leversjukdom. *Läkartidningen.* 2009;104:3412-9.
12. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1207-13.
13. Hallberg L, Bergquist A, Albiin N. Inhibited hepatobiliary excretion is a sign of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Abstract. ISMRM. 2009.

## Söker du läkare?

### Annonsera i Läkartidningen

### Vi har 71 procent räckvidd i läkarkåren

Orvesto Näringsliv 2009

Utmanande saklig  
Läkartidningen