

REFERATE GENERALE

PRINCIPII DE EVALUARE ȘI CUANTIFICARE A FIBROZEI HEPATICE DIN HEPATOPATIILE CRONICE ASOCIATE CU SPLENOPATIE PORTALĂ

EVALUATION AND QUANTIFICATION PRINCIPLES OF HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC HEPATIC DISEASES ASSOCIATED WITH PORTAL SPLENOPATHY

Vladimir CAZACOV

Catedra de chirurgie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Cercetările științifice din ultimele decenii cu privire la evaluarea modificărilor morfo-funcționale hepatice din hepatopatiile cronice au schimbat în mod radical unele concepții privind modalitatea de cuantificare a evoluției fibrozei hepatice posttratament. Astfel, informarea serviciului medico-chirurgical cu rezultatele acestor studii prezintă o problemă actuală a științei medicale și un deziderat al timpului.

Summary

Scientific works of the last decades related to the assessment of the morfo-functional hepatic changes in chronic hepatic diseases radically changed the concepts in quantification of the evolution of hepatic fibrosis after treatment. Thus, notifying the results of these studies to the surgical community is a current issue of medical science and a desideration of the time.

Actualitatea temei

Bolile hepatice cronice difuze (BHC) constituie, în prezent, un domeniu de interes sporit pentru activitățile de cercetare. În ultima decadă s-au înregistrat rezultate remarcabile în tratamentul hepatitelor virale B și C. Progresia considerabilă a cunoștințelor referitoare la epidemiologia și istoria naturală a infecției sau introducerea în terapie de antivirale noi, au impus modificări în liniile de strategie terapeutică [6,9,11,14,24,26,28]. Evoluția bolii este prelungită, adesea supusă riscurilor chirurgicale și intervenției complicațiilor. Chirurgia reprezintă o parte integrantă a strategiei terapeutice multimodale pentru această entitate patologică care constituie o provocare pentru medicul chirurg, hepatolog și gastroenterolog. Tratamentul

complicațiilor hipertensiunii portale (HTP) cirogene reprezintă una din marile probleme actuale ale chirurgiei hepatice, o problemă de sănătate publică prin incidența crescută, severitatea complicațiilor și costurile pe care le presupune îngrijirea acestor pacienți. În ultimile statistici publicate de OMS (fig. 1.) numărul deceselor cauzate de ciroză (excluzând carcinomul hepatocelular) este estimat la aproximativ 800.000/an, peste 70% din cazurile de mortalitate prin boli digestive datorându-se hepatopatiilor cronice și cirozei hepatice. Republica Moldova deține I loc în comunitatea Europeană în ceea ce privește mortalitatea prin ciroză hepatică și locul II, după România, conform datelor de prevalență a hepatitei B și C (Voilculecu M.,2008; V.T.Dumdrava, 2009; Merca V., 2011).

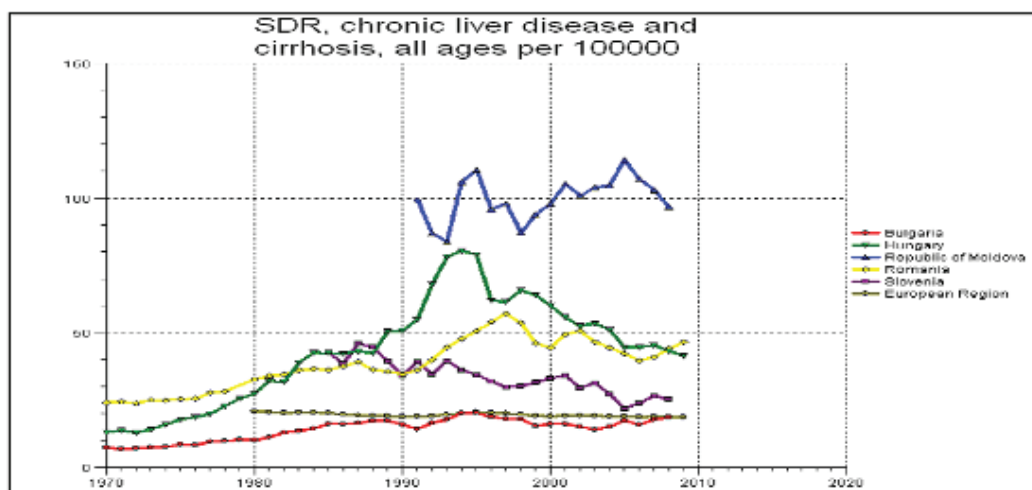


Fig.1. Evoluția prin mortalitatea specifică prin boli hepatice și ciroză în țările Europene

Conform datelor statistice anuale al MS din RM indicele mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice sunt mult mai înalte în localitățile rurale comparativ cu indicele în municipii: în anul 2008 – 105,8 (pe raioane) și 49,2 (în municipii); în 2009 – 107,2 și 47,1 cazuri/100000 corespunzător. Dinamica indicilor mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la 100000 populație în Republica Moldova în perioada 2002-2009 este ilustrată în tabelul 1.

Tabelul 1

Dinamica indicilor mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la 100000 populație în Republica Moldova în perioada 2002-2009

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Mortalitatea (cazuri/100000 populație)	86,6	90,9	92,2	101,8	97,2	96,3	91,1	91,5

Prevalența ridicată, precum și riscul crescut al acestor pacienți de a deveni cazuri chirurgicale suscită în mod legitim un interes special acordat diferitor aspecte de conduită terapeutică și chirurgicală. Practica medicală curentă consemnează faptul că tratamentul actual al hipertensiunii portale cirogene asociată cu splenopatia portală severă presupune o abordare multidisciplinară, al cărei scop este de a trata pacientul cu metode optime adecvate stadiului bolii ameliorând supraviețuirea și calitatea vieții. Evoluția BHC este extrem de variabilă, în general înregistrând o tendință progresivă spre agravare și extinderea leziunilor. Ciroza hepatică este acea boală difuză hepatică, caracterizată prin prezența fibrozei (tesut conjunctiv), a necrozei celulelor hepatice și a nodulilor de regenerare hepatică. Aceste modificări transformă complet structura normală a ficatului.

În vederea aprecierii prognosticului trebuie să evaluăm potențialul evolutiv al bolii. Semnele clinice sunt subiective și nu exprimă întotdeauna evolutivitatea afecțiunii. Semnele biologice ar părea mai obiective, dar sunt supuse criticii datorită caracterului lor nespecific. Modificările histologice în ciroza hepatică (CH) reprezintă cel mai valoros criteriu pentru confirmarea diagnosticului, identificarea etiologiei, aprecierea expresiei leziunilor hepatice și implicațiilor prognostice. Indiferent de natura factorului care agresionează ficatul, în general, se respectă următorul model de evoluție: inflamație → necroză hepatocitară → vindecare (fibroză) → regenerare (ciroză) → displazie → carcinom hepatocelular. În această ecuație, un rol cheie revine fibrozei, care reprezintă un proces dinamic, cu potențial de reversibilitate (Georgiana Anca Nagy, 2011). În evoluția naturală a CH se descriu două faze: o fază asimptomatică – „CH compensată” și o fază rapid progresivă denumită „CH decompensată” caracterizată prin apariția complicațiilor datorate hipertensiunii portale și/sau disfuncției hepatocitului (ascita, encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă variceală și carcinomul hepatocelular), la care se adaugă o varietate de consecințe metabolic-nutriționale și complicații infecțioase ce influențează negativ prognosticul acestor bolnavi.

Evaluarea gradului de fibroză și a activității inflamatorii în aceste afecțiuni este indispensabilă pentru aprecierea severității afectării hepatice, prognosticului, oportunității unui tratament, dar și în monitorizarea rezultatelor terapeutice. În acest context specific elucidarea particularităților modificărilor hemodinamicii spleno - portale și celor morfo-patologice

apărute pre- și postoperator la pacienții hepatici operați pentru splenopatie portală devine o necesitate, unii autori atribuindu-le un rol primordial în evoluția bolii hepatice posttratament (4,7,8,13,14,16,18,22,28,29). Cunoștințele actuale în ceea ce privește mecanismele producerii fibrozei hepatice sunt semnificative. Rolul central este atribuit celulei hepatice stelate. O parte dintre mecanismele intime ale activării celulelor stelate, promovarea depunerii de proteine în matricea extracelulară, căile de semnalizare ce duc la inhibarea degradării matricei extracelulare sunt, de asemenea, cunoscute (24). În era unor progrese tehnologice și a dezvoltării testelor moleculare, biopsia hepatică continuă să fie „standardul de aur” pentru evaluarea bolilor hepatice. Fragmentul hepatic obținut prin biopsie este supus examenului macroscopic, microscopiei optice, examinării la microscopul electronic, tehnicilor de imunohistochimie, colorațiilor speciale, studiilor de hibridizare ADN și examenului microbiologic. Biopsia hepatică a fost pentru prima dată introdusă în practica clinică în 1883, de către Paul Erlich (Germania), care a încercat să cuantifice depozitele hepatice de glicogen la pacienții diabetici. Următorul pas a fost făcut în 1958, când G. Menghini a raportat tehnica „one-second needle biopsy in the liver”. Ulterior, după apariția sistemelor automate de tip „gun”, biopsia hepatică a început să fie practică pe scară largă. Utilizarea ultrasunetelor pentru ghidaj ecografic al biopsiei a adus un plus de siguranță, atât pentru medici, cât și pentru pacienți. Actualmente se consideră că biopsia hepatică este standard-ul de aur al evaluării activității bolii hepatice și a fibrozei și are o acuratețe destul de mare în evaluarea structurii histologice a ficatului [6,8,17,27,36]. Limita majoră a PBH percutanată este cantitatea mică de țesut analizat și, chiar în cazul fragmentelor mari, secțiunea hepatică reprezintă numai o mică fracțiune din țesutul hepatic (1/50.000). Biopsiile hepatice obținute prin intermediul tehnicilor chirurgicale, recoltate din multiple zone, sunt mai reprezentative pentru structura hepatică globală, comparativ cu PBH percutanată și, de asemenea, furnizează informații despre suprafața și dimensiunea hepatică. Această tehnică are riscuri mai mari și este mai greu acceptată de către pacient. Există mai multe tehnici de biopsie cu ac fin sub ghidaj ecografic.

Se folosesc traductori (transducere) prevăzuți cu un canal de biopsie sau introducerea acului se face printr-un adaptor (attachment) ce se prinde în lateralul acestuia. Se introduce un ac ghid mai gros prin piele, țesut celular subcutanat și mușchi pînă la peritoneul parietal, după care se scoate mandrenul acestui ac și se introduce acul fin de biopsie. Aceste ac au între 0,6 mm (22 gauge) și 1 mm (18 gauge), cele de 0,6 și 0,7 mm se folosesc pentru citologie, iar cele de 0,8 și 0,9 mm pentru examen histologic cu ac fin. Sub ghidaj ecografic (se vede vârful acului ca un reper hiperreflectogen) se introduce acul în formațiunea vizibilă ecografic, după care prin producerea vidului se extrage materialul pentru interpretare anatomopatologică. Tehnica de biopsie cuprinde 2 metode: cu „o singură mână” sau cu „două mâini”. În tehnica cu o „singură mână” (activă), cu mâna stângă medicul ține traductorul, iar cu dreapta face biopsia folosind fie ace de tip Vacu-Cut (fac vacuum și aspiră fragmentul fără a folosi o seringă pentru efectuarea vidului) sau seringi ce realizează vidul aspirativ. În tehnica cu „două mâini” se folosește un ajutor care ține traductorul iar medicul folosește pentru biopsie ambele mâini. Sunt adepți ai ambelor metode, dar se pare că metoda cu „o

singură mână” câștigă tot mai mult teren deoarece medicul își coordonează mai bine mișcările, accidentele și incidentele sunt rare, având în vedere diametrul mic al acului, urmărirea ecografică a acului și astfel evitarea unor organe vitale. Rarele accidente pot fi hemoragia, peritonita biliară, durerea sau febra, dar apar la sub 0,1 % din cazurile biopsiate și cu o mortalitate deosebit de mică. Cu cât acul de puncție este mai subțire (puncția citologică cu ace de 22 și 21gauge) cu atât sensibilitatea metodei este mai slabă (examenul citolo-

giei hepatice necesită un citolog foarte competent), dar și cu riscuri deosebit de mici, față de o puncție cu ac de 18 sau 19 gauge pentru examenul histologic.

Fibroza hepatică definită morfologic are severitate variabilă în funcție de stadiul evolutiv al bolii. Analiza histopatologică a unui fragment tisular poate stabili cu exactitate gradul activității necrotico-inflamatorii și stadiul fibrozei prin raportarea sub formă de scoruri în diferite sisteme de scorificare a modificărilor histologice (Tabelul 2)

Tabelul 2

Diverse sisteme de stadializare a fibrozei hepatice

Sistemul de stadializare	Stadiile fibrozei	Observatii
Scorul METAVIR	F0, F1, F2, F3, F4	Cel mai bine evaluat în cazul fibrozei VHC (The French METAVIR Cooperative Study Group 1994)
Scorul Knodell	F0, F1, F3, F4	Fara stadiu intermediar (Knodell 1981)
Desmet & Scheuer	Analog cu METAVIR	Recomandat de ghidul German pentru evaluarea fibrozei hepatice (Desmet 1994; Schirmacher 2004)
Batts & Ludwig	Similar cu METAVIR	(Batts 1995)
Scorul Ishak	F0, F1, F2, F3, F4, F5, F6	(Ishak 1995)

Astfel, afecțiunile cronice hepatice sunt clasificate:

1. în funcție de grad: conceptul de grading este bazat pe activitatea necro-inflamatorie. Se stabilesc scoruri histologice în care sunt cuantificate 4 elemente histologice ce permit definirea severității hepatice cronice. Acest scor este denumit HAI (Histological Activity Index):

- necroza de la periferia lobului – piece-meal necrosis 0-4 pct
- necroza confluentă (în punte) – bridging necrosis: 0-6 pct.
- necroza litică – spaty necrosis: 0-4 pct
- inflamația portală: 0-4 pct.

2. în funcție de stadiu: stadiul hepatitei cronice, care reflectă nivelul progresiei bolii, se bazează pe gradul fibrozei. S-au elaborat mai multe sisteme de scor: scorul Knodell (criticabil din cauza combinării grading-ului necro-inflamator cu stadiul fibrozei), Ishak (sistem de apreciere semicantitativă, care evaluează distinct necro-inflamația și fibroza), scorul Metavir,

care gradează inflamația portală, septală, necroza, steatoza și fibroza (F1,F2,F3,F4).

Așadar, în prezent histopatologii pot discuta stadializarea și gradarea bolii hepatice aceasta fiind de importanță majoră în urmărirea evoluției și aprecierea eficacității tratamentului [1,6,9,11,12,17,18,20,24,25,26,28]. Gradul leziunilor necro-inflamatorii și staging-ul fibrozei reprezintă criteriile cele mai valoroase pentru aprecierea cronicizării și a formei clinice de hepatită cronică. Aceste scoruri sunt indispensabile pentru stabilirea terapiei antivirale. În hepatita cronică cu virus B, tratamentul cu interferon este indicat la pacienții cu HAI = 4 și fibroză redusă (scor Ishak = 2).Ciroza hepatică reprezintă un criteriu de excludere. Histologia agresivă (scor HAI mare) reprezintă un factor favorabil de predicție la tratament. Răspunsul complet sau parțial la tratament poate determina ameliorarea histologică. În momentul de față, puncția biopsie hepatică este considerată ca fiind metoda de elecție pentru aprecierea acestor parametric (figura 2).

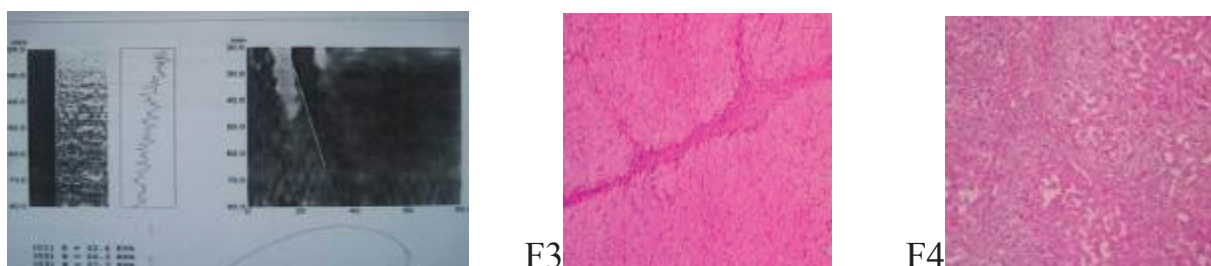


Figura 2. Puncția biopsie hepatică și gradarea fibrozei

Trebuie semnalat faptul că puncția hepatică este grevată, pe lângă potențialul evident de a dovedi aspectele histopatologice cu cea mai mare acuratețe, de o serie de aspecte negative:

- este o manevră invazivă, mai greu acceptată de către pacienți;
- există posibilități de eroare fie datorate fragmentului re-

coltat (dimensiune insuficientă, zonă nerelevantă – cunoscută fiind heterogenitatea distribuției fibrozei), fie subiectivității persoanei care efectuează examenul anatomopatologic (variabilitatea interobservator);

- posibile incidente/accidente secundare biopsiei sau anesteziei (durere, reacții vago-vagale cu hipotensiune, puncționarea accidentală a altor organe, hemoragii, inclusiv deces);
- există numeroase contraindicații ale PBH (tulburări de coagulare, hemangioame, chisturi hidatice intrahepatice, ascită etc.), precum și situații în care nu poate fi efectuată (obe zitate morbidă, alergie la anestezic etc.).

Se cunoaște faptul că puncția biopsie hepatică arată situația la un moment dat, repetarea ei fiind însă mai puțin indicată pentru aprecierea evoluției afecțiunilor hepatice. Este de precizat faptul că efectuarea sau repetarea puncției trebuie efectuată cu maximă atenție și în prezența indicațiilor ținând cont că histopatologia oferă doar date statice și nu reflectă dinamica proceselor de depunere și degradare ale matricei extracelulare. După cum se știe evoluția bolii hepatice cronice este imprevizibilă, de cele mai multe ori progresivă, agravată de complicații redutabile cu prognostic rezervat (4,6,11,21,26,39). Managementul și prognosticul hepatopatilor cronice depind în mod direct de progresia fibrozei. Procesele distructive hepatocitare, coexistente cu cele reparatorii, de regenerare și reorganizare hepatică, determină modificările patologice hemodinamice și circulatorii care predispon dezvoltarea unor complicații grave precum: hipersplenismul sever, hemoragiile variceale, ascita, encefalopatia hepatică, hepatocarcinomul, apariția cărora reduc considerabil supraviețuirea bolnavilor hepatici. Recunoașterea fibrozei ca un „motor” al evoluției cirogene a bolilor hepatice a adus după sine nevoia de a evalua în practica zilnică acest element. Actualmente nu există un consens internațional în ceea ce privește necesitatea puncției biopsie hepatică și a repetării ei în funcție de caz (Crigorescu E.,2009). În privința evaluării noninvazive a fibrozei hepatice, studiile din literatură sunt într-un stadiu inițial, dar cu rezultate promițătoare care necesită validare clinică (2,10,29,36). Acestea sunt premisele teoretice care ne-au stimulat să facem o evaluare a literaturii de specialitate privind modalitățile de estimare a modificărilor morfologice la pacienții hepatici posttratament, la distanță, precum și a corelațiilor acestora cu elementele clinice, datele ecografice și de laborator accesibile în serviciul clinic. Actualmente, testele neinvazive de cuantificare a fibrozei și inflamației tind să înlocuiască această metodă invazivă, ele începând să-și dovedească utilitatea în deosebirea bolii hepatice precoce de cea severă (8,20,29,34). Posibilitatea utilizării unor metode neinvazive de apreciere a gradului de fibroză hepatică permite actualmente monitorizarea din acest punct de vedere a pacienților cu hepatite cronice virale. Este însă important să subliniem faptul că criteriile folosite pentru determinarea structurii, funcției și severității bolilor hepatice, în afara biopsiei hepatice, nu sunt încă precizate. După cum se cunoaște, tehnicile potențiale trebuie să se coreleze relativ bine cu biopsia, deși erorile acestei metode împiedică o corelație perfectă, chiar dacă testul este în relație foarte bună cu fibroză hepatică. Cea mai bună corelație apare la biopsii > de 2,5 cm, indicele de corelație (r) fiind de 0,85. Există un număr mare de markeri serologici utilizați pentru stadializarea fibrozei hepatice. Aceștia includ variabile derivate din rezultatele testelor sangvine de laborator, cum ar fi: raportul AST/ALT, numărul de trombocite și indicele de protrombină. Există și alți markeri de fibroză recent

apăruți ca: Fibrotest, Scorul Pohl, indice APRI, Index Forns, FIBROspect II, Algoritmul Grupului European pentru Fibroză Hepatică (ELFGA), Hepascore. Utilitatea clinică a acestor teste este de a stabili rapid dacă fibroza este una ușoară sau severă. Testele serologice sunt suficient de precise, ele permit ca 40% dintre pacienți să renunțe la PBH pentru încadrarea histologică a afecțiunii hepatice. Metodele neinvazive frecvent utilizate în practică pentru diagnosticul fibrozei și necroinflamației sunt cele enumerate mai jos, valoarea și limitele cărora sunt ilustrate în Tabelele 3,4:

Tabelul 3

Mijloacele de evaluare a fibrozei hepati

Metode invazive
<ul style="list-style-type: none"> • Examen morfofpatologic clasic • Examinări imunohistochimice • Scoruri semicantitative • Analiza imaginii asistată de calculator • Determinări genetice
Metode neinvazive
Determinări serologice
<ul style="list-style-type: none"> • Markeri serologici indirecti • Determinarea concentrației serice a produșilor sintezei și degradării matricei extracelulare • Profilul citokinelor
Metode imagistice
<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografia, CT, RMN • Elastografia
Studii genetice

Tabelul 4

Valoarea și limitele biopsiei hepatice

Valoarea	Limitele
Valoarea diagnostică confirmativă	Complicații potențiale, inclusiv mortalitate
Sugestii etiologice	Erori de eșantionaj substanțiale
Diagnostic diferențial	Cost ridicat
Aprecierea gradului și stadiului bolii	Analize subiective, cu variații intra și interobservator
Emiterea de aprecieri prognostice și indicații terapeutice	Posibilitatea urmării progresiei sau regresiei spontane sau sub tratament a fibrozei

Cerințele unui marker ideal pentru evaluarea fibrozei hepatice sunt (12): caracterul noninvaziv; ușor de realizat tehnic; să fie măsurabil printr-o metodă sensibilă, rapidă și reproductibilă; nivelurile serice să fie independente de alterările funcțiilor hepatice, renale sau ale sistemului reticulo-endotelial; capacitatea de a reflecta unul sau mai multe din procesele următoare: stadiul de fibroză, progresia sau regresia fibrozei în evoluția naturală sau sub tratament; să aibă sensibilitate și specificitate cât mai apropiată de 100% și să realizeze diferențierea dintre fibroza absentă sau nesemnificativă (F0/F1 Metavir) de fibroza semnificativă (\geq F2). Sunt exemplificate studii numeroase, care au avut drept obiect analiza corelațiilor a diverși parametri, exprimați sub o formă simplă sau complexă - scoruri multicomponent, cu prezența stadiului de ciroză hepatică și cu prezența varicelor esofagiene. Sunt propuse numeroase scoruri de evaluare a fibrozei hepatice (tab 5).

Tabelul 5

Scoruri de evaluare a fibrozei hepatice

Poylard, 1991 PT, GGT, ApoA1-PGA
Bonacini, 1997 AST/ALT, trombocite, PT
Imbert-Bismut, 2001 bilirubina, GGT, hopto., a2MG, apoA1 – Fibrotest
Luo, 2002 glob/alb, trombocite, AST/ALT
Forns, 2002, vîrsta, GGT, colesterol, trombocite
Kaul, 2002 sex, steluțe vasculare, AST, trombocite
Wai, 2003 AST/trombocite – APRI
Sud, 2004 vîrsta, AST, colesterol, HOMA, alcool
Laine, 2004 ac.hialuronic, transferina
Patel, 2004 TIMP-1, a2MG, ac.hialuronic-Fibrospect
Hiu, 2005 BMI, trombocite, albumina, bilirubina
Lok, 2005AST/ALT, trombocite, INR
Adams, 2005 bili, GGT, ac.hialuronic a2MG, vîrsta, sex-Hepascore

Un spațiu larg în literatura de specialitate este acordat detalierii stadiului actual de cunoaștere în privința diagnosticului imagistic noninvasiv al fibrozei hepatice, în principal fiind vizate ultrasonografia abdominală standard și cu agenți de

contrast e prezentată cu avantajele sale de necontestat privind accesibilitatea și posibilitățile inovatoare tehnice, ce promit o dezvoltare continuă a posibilităților de diagnostic (1, 2, 8, 13, 19, 20, 21, 24, 34). Elastografia reprezintă o metodă mult mai sensibilă pentru stadializarea fibrozei hepatice decât tehnicile radiologice folosite în mod curent.

Cu ajutorul ei se poate determina rigiditatea tesutului hepatic, fiind cunoscut faptul că rigiditatea țesutului hepatic se corelează cu gradul de fibroză. Fibroscanul măsoară viteza de forfecare tisulară prin elastografie tranzitorie. Sistemul este compus dintr-un transductor care produce vibrație cu amplitudine și frecvență mici (50 Mhz), care se transmite ficatului. Vibrația undei induce o undă de divizare elastică care se propagă la nivelul ficatului. Viteza acestei unde se corelează direct cu rigiditatea ficatului. Cu cât țesutul este mai rigid, cu atât propagarea undei de divizare este mai mare. Rezultatele sunt exprimate în kPa. Fibroscanul măsoară rigiditatea hepatică a unui volum care este asemănător unui cilindru cu diametrul de 1cm și lungimea de 2 cm, fiind astfel de 100 de ori mai mare ca mărime decât fragmentul obținut prin puncția biopsie hepatică (figura 3).

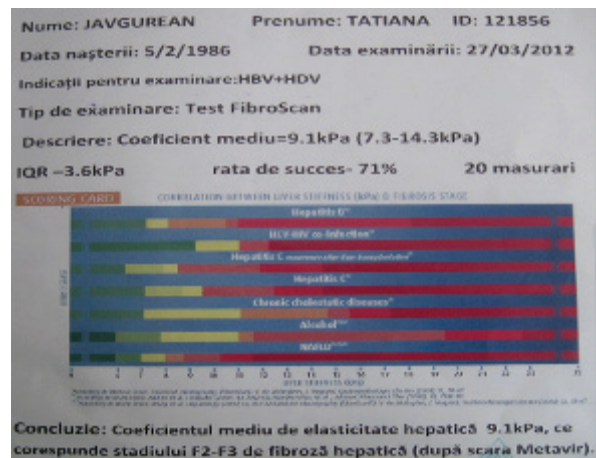
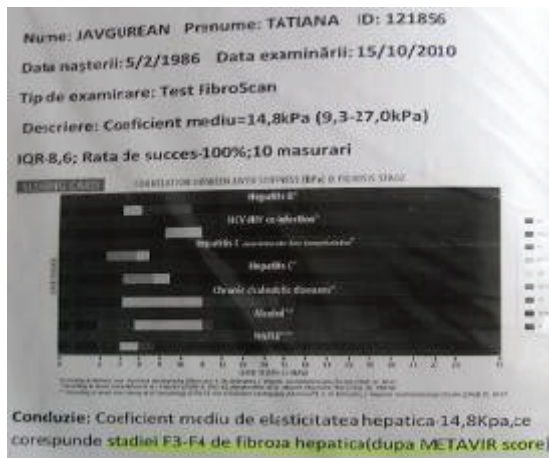


Figura 3. Analiza patternului evolutiv al fibrozei la cele două elastometrii: stare postsplenectomie laparoscopică

De asemenea recunoscută și acceptată în ghidurile actuale este evaluarea elastografică hepatică - transient, real time, ARFI pentru determinarea noninvasivă a gradului de fibroză hepatică și cu numeroase studii, care vor impune utilizarea pe viitor și a acestor metode legate de prezența cirozei hepatice și a varicelor esofagiene. Sunt amintite și evaluările prin computer tomografie și rezonanța magnetică nucleară (elastografia RMN). Când se pune în discuție tipul metodei de evaluare a parenchimului hepatic trebuie să ținem cont de avantajele și dezavantajele pe care le implică fiecare metodă în parte, puncția biopsie hepatică sau metodele non-invazive (markerii serici și alte teste imagistice dezvoltate pentru evaluarea fibrozei) și faptul că examenul histopatologic este singurul, în acest moment, care poate furniza cele mai detaliate, complexe și complete informații. De aceea, o strategie frecvent utilizată este combinarea diferitelor teste non-invazive, apelând la biopsia hepatică doar în cazul în care există dubii (Fig.3).

Combinăție FibroScan – FibroTest, în evaluarea hepatitei cronice cu virus C, oferă cel mai bun diagnostic pentru fibroză semnificativă ($F \geq 2$ în METAVIR) și severă spre ciroză (F3-F4 în METAVIR). Coroborarea rezultatelor FibroScan

și FibroTest are o valoare predictivă de 88% pentru fibroză = F2, 95% pentru fibroză = F3 și 97% pentru fibroză = F4 (7,8,10,19,20,25,34).

Avantajele oferite de această asociere constau în obținerea de clasificări/score-uri ale inflamației și fibrozei semnificative, comparabile și verificabile cu cele obținute prin metoda clasică de evaluare (PBH), care pot fi repetate periodic pentru monitorizarea în dinamică a evoluției, cu anularea riscurilor produsă de o metodă invazivă și la un cost mai redus [4,6,27,28,36].

Utilizarea markerilor serologici și a tehnicilor imagistice (ultrasunetele conventionale, elastografia, imagistica RMN și CT) au constatat că sunt necesare încă studii comparative între testele neinvazive și biopsia hepatică înainte ca bătrânul „standard de aur” să fie dat uitării. Rămâne controversată, valoarea diagnostică a acestor metode vis-a-vis de evaluarea hipertensiunii portale și circulației colaterale porto-sistemice Algoritmii curenți variază foarte mult, fiind raportați ratei de reducere a biopsiilor hepatice între 30% și 80% (Leroy 2007; Sebastiani 2007).

În figura 4 este prezentat un concept utilizat în practică.

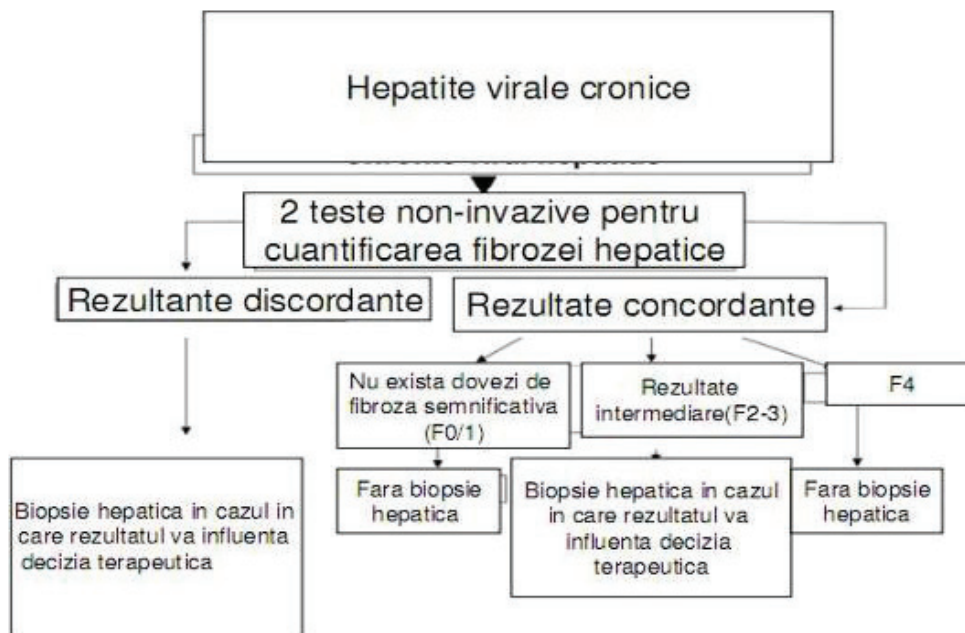


Figura 4. Algoritm potențial de decizie clinică pentru siguranța biopsiilor hepatice

După cum se cunoaște, fibroza hepatică avansată conduce la apariția cirozei, a hepatocarcinomului și a insuficienței hepatice, fiind în cele din urmă cauza necesității transplantului hepatic. Încă din anii '70 există studii care susțin reversibilitatea fibrozei hepatice (Soyer M.T.). Acestora li se adaugă studii mai noi, care arată că cea mai eficientă cale de a reduce gradul fibrozei este înlăturarea cauzei (3,12,35, 38). Există numeroase studii ce indică faptul că eradicarea sau oprirea proliferării virusurilor hepatice B cu Lamivudină sau C cu α -Interferon, administrarea de corticosteroizi pacienților cu hepatite autoimune sau alcoolice, depleția de fier celor diagnosticați cu hemocromatoză sau administrarea agonștilor de PPAR γ -receptor pacienților cu NASH conduce la reversibilitatea cirozei, documentată prin examen histopatologic. Atunci când tratamentul etiologic nu este posibil, terapia specifică antifibrotică rămâne de importanță crucială. Un studiu efectuat recent în Europa și SUA a demonstrat reversibilitatea cirozei hepatice la pacienții tratați timp de 48 de săptămâni cu Peg Interferon și ribavirin. Un rol foarte important în reușita tratamentului îl au și stadiul fibrozei, răspunsul viral susținut, vârsta sub 40 de ani, indexul de masă corporală sub 27 Kg/mp, activitatea minimală sau absența la începutul tratamentului, încărcare virală sub 3,5 milioane copii/mm. Diagnosticarea precoce a fibrozei hepatice prin biopsia hepatică este foarte importantă pentru perspectivele bolnavilor hepatici. În prezent se experimentează și alte medicamente antifibrotice în afara de interferon cum ar fi: antioxidanțele, medicamentele de modulare a activității unor transmițători intercelulari-citokine, de degradare a matricei conjunctive sau de distrugere a celulelor hepatice. **Mai multe studii și cercetări arată faptul că atât fibroza cât și inflamația pot fi oprite și chiar reversate cu ajutorul tratamentului (3, 18, 23, 25, 30, 33, 35).** În rândul specialiștilor care se preocupă de tratamentul cirozei hepatice și complicațiilor ei evolutive a apărut termenul de - optimizare a răspunsului la terapie și conceptul de reversibilitate a fibrozei din ciroză și implicit revenirea, măcar parțială a arhitecturii hepatice (vezi *ciroza septală incompletă*; 26, 28, 29). La propriu întrebarea este, care

este evoluția bolii hepatice cronice sub tratament? Dezbaterile privind reversibilitatea fibrozei/cirozei hepatice au izbucnit la începutul noului mileniu caracterizându-se prin scindarea în 2 tabere a hepatologilor, o tabără *optimistă* și una *realistă* (nu neagă probabilitatea științifică a datelor ce stau la baza taberii optimiste). În fruntea optimiștilor, se plasează un nume în creștere continuă în ultimii 10 ani, I.R. Wanless, în timp ce recent (2004), în fruntea taberii realiste s-a plasat J. Desmet, corifeul hepatopatologiei europene/mondiale în ultimii 30 de ani. Totuși, ciroza constă și într-un spectru larg de modificări vasculare (în speță șunturi arterio-venoase și porto-suprahepatice).

Acestea, recunosc chiar și susținătorii reversibilității, nu au tendința de reversibilitate, motiv pentru care cazurile descrise ca prezentând o ameliorare a tabloului histopatologic dar nu prezentau și o ameliorare a tabloului clinic. După părerea lui I.R.Wanless, fibrogenza prin mecanism „celular” este responsabilă de acumularea de fibroză în stadiile preciroitice ale hepatopatiilor cirogene, ciroza în sine fiind cauzată de necroze/fibroze secundare suferinței ischemice (obstrucției vasculare) a parenchimului hepatic. Obstrucțiile vasculare apar prin tromboze pe fond vasculitic, acestea fiind nu numai responsabile de trecere în ciroză a unei hepatopatii fibrogene dar și de progresia spre insuficiență hepatică / hipertensiune portală, a acesteia.

Se presupune că cele 2 mecanisme pot acționa concomitent sau secvențial. Dacă necroza / fibroza ischemică interesează o zonă prealabil fibrozată (prin „mecanism celular”) septurile fibroase rezultate vor fi groase, în timp ce dacă afectarea ischemică interesează porțiuni de parenchim nefibroze anterior, rezultă septuri fibroase fine.

Dacă obstrucția interesează vase ale spațiului port, rezultatul este atrofia hepatică ± infarcte Zahn ± hiperplazie nodulară regenerativă. Dacă obstrucția interesează venele centrolobulare, rezultă stază. Pentru ca să se producă septuri fibroase și evoluție cirogenă, este necesar ca obstrucția să intereseze concomitent ambele teritorii vasculare (portal și centrolobular) ale unei subunități microcirculatorii hepatice. În articolul său de luare de poziție, J.Desmet - liderul curentului realist (11, 12), insistă

tocmai pe aceste modificări vasculare, care atât timp cât nu par a fi reversibile, și care dictează în fond evoluția și prognosticul cirozei, nu se poate vorbi de o reversibilitate a cirozei și doar

de o reversibilitate a fibrozei din ciroză, invitând la o mai mare atenție în utilizarea unor termeni nesinonimi fibroză / ciroză (fig.4).

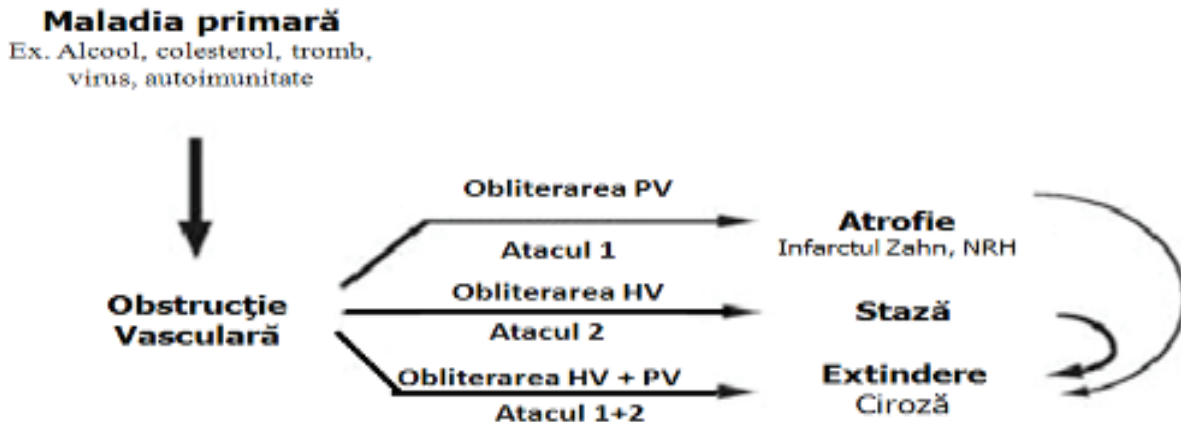


Fig.4: Teoria patogenezei vasculare a cirozei (the two-hit hypothesis) a lui Ian. R Wanless PV = vena portă; HV = vena centrolobulară / suprahepatică

S-a constatat că aceste modificări vasculare (remodelarea vascularizației hepatice) au loc datorită faptului că septurile fibroase sunt cicatrici în care fie din capilarele preexistente ale locului fie din capilarele de neoformație, există canale vasculare cu trasee din cele mai diferite, și anormale. Ele concurează și preiau în mare parte debitul vascular dedicat în mod normal circulației prin capilarele sinusoidale hepatice (circulația funcțională). Septurile fibroase, care nu fac legătura între spații porte sau vene centrolobulare, sunt numite *septuri incomplete*. Ele nu au importanță din punct de vedere vascular. *Septurile complete* pot lega vene centrolobulare, creând astfel anastomoze între ele. Pot lega spații porte între ele, ducând la șunturi porto-portale sau arterio-portale. Septurile porto-centro-lobulare conduc la șunturi porto-suprahepatice (cave) sau arterio-suprahepatice (cave). Indiferent de mecanismul prin care acestea se formează (încă din faza precirotică a hepatitei cronice), șunturile vasculare pe care le conțin, cu debit mai mic sau mai mare, deviază circulația funcțională (sinusoidală) hepatică contribuind la apariția unui anumit grad de insuficiență hepatică. Șunturile arterio-venoase (porte) pe de altă parte, duc la creșterea presiunii în teritoriul venos port (hipertensiune portală) și la devierea

(focală, regională sau generalizată) fluxului sanguin din sens centripet (spre ficat) în sens centrifug (direcția fluxului portal se inversează).

Toate aceste modificări contribuie nu doar la apariția simptomelor din ciroză (insuficiență hepatică / hipertensiune portală) dar duc și la o suferință ischemică a hepatocitelor, la moartea ischemică a acestora și astfel la apariția *septurilor fibroase groase* (cicatrici) în care șunturile vasculare devin chiar mai dominante funcțional.

În concluzie, posibilitatea regresiei morfologice necesită dovezi în continuare. Au fost raportate foarte puține trialuri clinice controlate prin biopsie referitoare la tratamentul hipersplenismului sever, manifestare hepatică a sindromului de hipertensiune portală. Înlocuirea puncției biopsie hepatică cu markerii serici sau teste imagistice este puțin probabilă în diagnosticurile ce necesită o analiză amănunțită și de finețe, însă prin testele non-invasive, clinicienii dețin mai multe alternative pentru stabilirea unui diagnostic precoce, în beneficiul pacientului, utilizarea pe scară largă, a acestor metode de investigație impun necesitatea întocmirii unor noi ghiduri de practică medicală specifice.

Bibliografie

1. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J. Gastroenterol.* 2004; p.99, 74-1160.
2. Al-Mahtab M., Rahman S., Khan M. Non-invasive markers of hepatic fibrosis in chronic Hepatitis B, a review. *Hep. B Annual 2007*; 4: p.61-71.
3. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2002. – №122. – P. 1525-1528.
4. Beca C., Deac M., Cipăian C. Puncția biopsia hepatică: modalitate de evaluare a fibrozei hepatice în hepatita cronică C. *AMT, volIII, nr2, 2010, pag.64*
5. Bedossa P, Poynard T – An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93
6. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001, 344: p.495-500.
7. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb; 128(2):343-50
8. Gherlan G., Calistru P., Neata M. Concordanța celor mai utilizate metode de diagnostic neinvaziv al fibrozei hepatice în hepatitele virale cronice. *Revista română de boli infecțioase – volumul xiv, nr. 4, an 2011 186-9*
9. Das S. K., Vasudevan D. M. Genesis of hepatic fibrosis and it's biochemical markers. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2008, vol.68, nr.4, p.260-269.
10. Dascălu D.N., Deac M. Determinarea non- invazivă a gradului de fibroză hepatică. *AMT, volIII, nr 3, 2010. Pag. 84*
11. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994. 19: p.1513-1520.
12. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J. Hepatol.* 2004, vol.40, p.860-867
13. Dietrich C.F. Elastasonography, a new ultrasound modality. *Acta Endoscopica*, 2006, 5: p.8-777.
14. Dumbravă V-T. Hepatologie. Ghid practic național. Chișinău, 2005.
15. Boursier Jérôme, Ledinghen V., Zarski Jean-Pierre, Fouchard-Hubert Isabelle. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology*, 2012; 55 (1): 58 DOI: 10.1002/hep.24654
16. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. Sindromul hipertensiuni portale. Indicații metodice. Chișinău, 2002.
17. Hotineanu V., Cazacov V., Cazac A., și alții. Noi abordări chirurgicale ale hipersplenismului portal cirogen autoimun. „Proiect științific în cadrul programului de stat, Hepatitele și cirozele, profilactica și metode avansate de tratament”, AȘM, 2009.

18. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbravă V., Brânza Gh. Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirotice. *Curier Medical*, nr.2, 1997, p.4.
19. Hotineanu V., Cazacov V., Oclanschi Gh., Darii E. Opțiuni terapeutice în hemoragia variceală portală. *Conf. Practică științifică, Bălți*, 2007, p.320-324.
20. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
21. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, et al. (2011) Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol* 55: 1004–1009.
22. Lupșor Monica, Badea Radu, Ștefănescu Horia. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis* 18(3):303-10 (2009)
23. Marinescu A.G., Dima, Streinu-Cercel A. Rolul metodelor non-invasive, FibroTest/FibroMax și FibroScan, în evaluarea gradului de fibroză în hepatitele cronice virale. *Stetoscop*, 2008, nr.84-85.
24. Melinte-Popescu M., Bălan G. Corela și clinic-ecografice în hipertensiunea portală. *Jurnal de chirurgie. Iasi*, 2012, Vol.8, Nr. 1, pag. 31-35.
25. Munteanu et al. Non-invasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax Experience. *J Gastrointest Liver Dis.*, 2008, 17: p.91-187.
26. Nagy András-László. Cuantificarea morfologică a fibrozei și vascularizației în hepatopatii cronice. *Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-napoca*, 2012
27. Raica Marius. *Histologie teoretică și practică. Brumar*, 2009.
28. Ratziu et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease *BMC Gastroenterology*, 2006, 6:6.
29. Poynard et al. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2008, 32: p.8-21.
30. Sporea Ioan, Popescu Alina. Biopsia sau markerii non-invasivi pentru evaluarea hepatopatiilor cronice difuze. *In Gastro.ro nr.6*, 2007.
31. Siu Anca. Fibroza perisinusoidală în hepatita virală C. Evaluare cantitativă prin microscopie și morfometrie. *Târgu Mureș*, 2008.
32. Sistemele de scor noninvasive reduce necesarul de puncții- biopsii hepatice. *Hepatology*, 2007, 45: p.846-854.
33. Soyer M.T., Ceballos R., Aldrete J.S. – Reversibility of severe hepatic damage caused by jejunioileal bypass after re-establishment of normal intestinal continuity. *Surgery*. 1976 May; 79(5):601-604.
34. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2):518-26.
35. Мицур В.М. Оценка выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, роль непрямых маркеров фиброза. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2011. № 2(6), С. 87- 91.
36. Обратимость фиброза и цирроза печени – миф или реальность. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4, с.44.
37. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, Фибро - и АктиТеста в диагностике фиброза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008, т.XVIII, н.4, с.43-52.
38. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). *Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2006, т.XVI, №1, с.20-29.
39. Юшук Н.Д., Энойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2002, N.1, с.9-15.

MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL ACHALASIEI CARDIEI. REVISTA LITERATURII

MANAGEMENT OF ACHALASIA OF THE CARDIA

Sergiu RUSU

IMSP SCR, secția chirurgie toracică

Rezumat

Achalasia cardiei reprezintă o patologie rară cu etiologie neclară până în prezent. Lucrearea reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu referire la metodele contemporane de diagnostic și tratament ale achalasierii cardiei. În lucrare sunt abordate aspectele etiopatogenetice, clinice și paraclinice, posibilitățile tratamentului conservativ și chirurgical. Dat fiind faptul că efectele tratamentului farmacologic în achalasia sunt temporare, aceasta este rezervat pentru pacienții ce prezintă contraindicații la tratamentul chirurgical. Datele literaturii demonstrează elocvent eficiența combinației miotomiei cu un procedeu antireflux.

Summary

The etiology and pathogenesis of achalasia are still unknown. The article presents the recent data about management of achalasia, with etiologic and pathogenic considerations, treatment peculiarity – pharmacotherapy and surgery, esophageal myotomy combined with an antireflux procedure.

Key words: achalasia, esophageal myotomy.

Achalazia cardiei (AC) este definită ca boală motorie a esofagului, caracterizată prin creșterea presiunii bazale a sfincterului esofagian inferior, lipsa peristaltismului corpului esofagian și relaxarea incompletă a acestuia după deglutiție.

Afecțiunea a fost descrisă de către Thomas Willis în 1679, care a demonstrat un pacient cu disfagie severă ce a fost tratat cu succes prin dilatație esofagiană și a supraviețuit 15 ani după această intervenție. Mikulicz, în 1882, a stabilit lipsa stenozei