

METODE NEINVAZIVE DE EVALUARE A FIBROZEI HEPATICE

Elina BERLIBA, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Angela PELTEC, Diana GHERCAVI, Victoria RUSANOVSCI,
disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Non-invasive tests for evaluation on liver fibrosis

Chronic liver diseases are at the moment an important public health issue, both in our country and worldwide. Management and prognosis of chronic liver disease are strongly influenced by the staging/severity of liver fibrosis. Liver biopsy is still considered the „gold standard” in current medical practice, but this method is subject to a series of disadvantages: low acceptability, morbidity, a minimal rate of mortality, price, and even the possibility of errors. This is why the occurrence of new methods to evaluate fibrosis is completely justified, and this article’s scope is to discuss, based on literature and personal data, the most important of them: Fibrotest, Fibroscan, APRI, FIB-4 scores. The purpose of this ongoing research is to study correlation of biological tests for assessing liver fibrosis and elastography (Fibroscan) results in patients with chronic diffuse liver disease. The combination of these approaches as first-line assessment of liver fibrosis could avoid the performance of liver biopsy in the majority of patients with chronic liver disease of different aetiology.

Keywords: *hepatic fibrosis, liver biopsy, transient elastography, Fibrotest, APRI, noninvasive methods for hepatic assessment*

Резюме

Неинвазивные методы оценки фиброза печени

Хронические заболевания печени являются сегодня важной проблемой общественного здравоохранения, как в нашей стране, так и во всем мире. Менеджмент и прогноз хронических заболеваний печени в значительной степени зависят от степени и тяжести фиброза печени. Биопсия печени по-прежнему считается „золотым стандартом” в современной медицинской практике, но отмечен ряд недостатков этого метода: высокий уровень отказа со стороны пациента, побочные эффекты и минимальный уровень смертности, затраты и даже возможность ошибок. В связи с этим, появление новых, неинвазивных методов оценки степени фиброза печени вполне оправдано, и эта статья призвана обсудить на основе научных данных и собственном опыте наиболее важные из них: Fibromest, Фиброскан, APRI и FIB-4. Целью исследования было проанализировать согласованность между биологическими тестами для оценки фиброза печени и результатами эластографии (Fibroscan) у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Сочетание этих методов может избежать

выполнения биопсии печени как метод оценки фиброза у большинства больных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии.

Ключевые слова: *фиброз печени, биопсия печени, эластография, Fibromest, APRI, неинвазивные методы для оценки фиброза печени*

Introducere

Bolile hepatice cronice reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Cele mai importante etiologii sunt infecțiile cronice cu virusurile hepatitice B (VHB) și C (VHC), dar și bolile hepatice alcoolice și nealcoolice. Agentul cauzal, fie el viral, toxic, metabolic sau de altă natură, acționând asupra țesutului hepatic, produce fibroză, ceea ce duce la diverse modificări morfologice, hemodinamice și funcționale la nivelul ficatului. În practica curentă, în afecțiunile cronice hepatice evaluarea severității afectării se face prin aprecierea gradului fibrozei hepatice. Definirea precisă a stadiului de fibroză hepatică este de o importanță majoră, atât pentru evaluarea prognosticului și urmărirea bolii hepatice, cât și pentru a decide necesitatea tratamentului și monitorizarea răspunsului la tratament.

Cea mai bună metodă de diagnostic pentru a confirma leziunile necroinflamatorii și elementele histopatologice care vor sugera etiologia rămâne puncția-biopsia hepatică (PBH) [4, 7]. Efectuarea acesteia permite confirmarea etiologiei bolii hepatice de bază, colectarea informațiilor referitoare la severitatea celorlalte fenomene histologice (steatoza, activitatea necroinflamatorie, încărcarea cu fier etc.), identificarea unor eventuale cauze oculte asociate, predicția ritmului de progresare a bolii și a răspunsului la terapiile specifice [7].

Deși PBH este o manevră sigură, ea este marcată și de anumite dezavantaje: acceptabilitate redusă din partea pacientului, complicații, costuri și chiar o rată mica de mortalitate. Aspectul negativ major este posibilitatea de eroare a PBH, creat de erorile de recoltare și de examinare. Astfel, la nivel mondial, cea mai mare parte a cercetărilor moderne a fost direcționată spre implementarea unor metode de diagnostic de alternativă, neinvazive, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a steatozei și a fibrozei hepatice și care să aibă o suficientă acuratețe, pentru a permite atât un diagnostic precis, cât și posibilitatea monitorizării evoluției hepatopatiei prin repetabilitate și reproductivitate [1, 2].

Metodele neinvazive pentru detectarea fibrozei hepatice pot fi împărțite în două grupe principale: *markeri biologici* măsurați în sângele periferic, care pot fi parametri unici sau scoruri ce combină mai mulți parametri, și *tehnicile imagistice* care măsoară rigiditatea hepatică, în principal elastografice (Fibroscan, ARFI sau RMN).

Biomarkerii serici ai fibrozei hepatice pot fi împărțiți în:

- *markeri indirecti*, ce reflectă alterări în funcția hepatică (indicii coagulării, nivelul transaminazelor serice, GGT, numărul trombocitelor) [1, 6];
- *markeri direcți*, ce reflectă metabolismul matrixului extracelular hepatic (metaloproteineze, acid hialuronic, citokine proinflamatoare și/sau profibrotice TNF- α , TGF- β , PDGF) [5].

De multe ori, diverși markeri de fibroză sunt combinați în cadrul unor **scoruri neinvazive** de fibroză, care încorporează adesea și variabile clinice cu valoare de factori de risc pentru fibroza hepatică (vârsta, sexul, prezența/absența diabetului zaharat) [1, 4]. Scopul acestor algoritmi este creșterea sensibilității și specificității de depistare a fibrozei hepatice față de fiecare din markerii respectivi, luați separat. Cele mai utilizate și validate sunt scorurile APRI (index liber, nebrevetat) și Fibrotest (patentat, care nu este pe scară largă disponibil), în principal confirmate în hepatita virală C [7]. O analiză sistematică recentă ce a inclus 172 de studii efectuate în hepatita C [5] a raportat o mediană AUROC (aria de sub curba receptor operare caracteristică, care este o reprezentare grafică a sensibilității (adevărat pozitiv) în funcție de rata de fals pozitiv – specificitate) de 0,79 și 0,86 pentru Fibrotest și de 0,77 și 0,84 pentru APRI, respectiv pentru fibroza semnificativă și ciroză.

Fibrotest (Fibrosure) sunt denumirile comerciale diferite sub care același algoritm – ce include GGT, bilirubina totală, haptoglobina, α 2-macroglobulina, apolipoproteina A1, vârsta și sexul – este comercializat în Europa și respectiv în Statele Unite ale Americii; este unul dintre algoritmii universali ce aduce o estimare cantitativă a fibrozei hepatice în cele mai frecvente boli hepatice: hepatită virală de etiologie C și B, boală hepatică alcoolică, NAFLD și coinfecție VHC/HIV [1, 4].

Acuratețea de diagnostic a acestui test este limitată de hemoliză (scade haptoglobina), sindromul Gilbert (crește bilirubina) și infecțiile recente (crește alfa-2-macroglobulina și haptoglobina), colestaza extrahepatică, sindromul inflamator acut (pe moment este necesară amânarea prelevării serului) [4, 6]. Sensibilitatea și specificitatea Fibrotestului de a detecta fibroza semnificativă ($\geq F2$) este de 75%, respectiv 85% [5]. Fibrotestul a fost, de asemenea, evaluat împreună cu Fibroscanul, atunci când acestea au avut aceleași rezultate; biopsia hepatică a confirmat rezultatul în 84% cazuri pentru F2, 95% pentru F3 și 94% pentru F4 [4, 6].

Indexul de fibroză denumit **APRI** (*Aspartateaminotransferase to Platelet Ratio Index*) a fost inițial propus pentru estimarea neinvazivă a fibrozei

hepatice la pacienți cu hepatită cronică cu virus C, publicându-se ulterior date care susțin valoarea lui de diagnostic și la pacienții cu HBV, NAFLD, boală hepatică alcoolică [10].

Scorul **Fib-4** a fost inițial cercetat pentru estimarea neinvazivă a fibrozei hepatice la pacienți cu coinfecție HIV-virus C [10], publicându-se ulterior date care îi atestă utilitatea de diagnostic și la pacienții cu monoinfecție HCV, cu hepatită cronică cu virus B sau cu NAFLD [1, 7]. Fib-4 este caracterizat doar de două valori *cut-off* – 1,45 și 3,25. Semnificația valorii sale inferioare este excluderea cu o suficientă precizie a fibrozei semnificative, în timp ce valoarea superioară confirmă cu o mare probabilitate prezența fibrozei semnificative. Și în cazul Fib-4, valorile situate între 1,45 și 3,25 sunt considerate valori neinterpretabile („valori nedeterminate”) pentru fibroza semnificativă [10].

Elastografia tranzitorie este măsurată prin intermediul unui dispozitiv care se numește Fibroscan (*Echosens*, Paris), care este compus dintr-un transductor de ultrasunete montat pe axa unui vibrator. Vibrațiile de amplitudine medie și de joasă frecvență induc o undă care se propagă prin țesuturile subiacente. Viteza de propagare a undei este direct legată de rigiditatea țesutului: cu cât țesutul este mai rigid, cu atât mai repede se propagă unda [9]. Rezultatul Fibroscanului este dat în conformitate cu valori *cut-off* exprimate în kilo-pascali (kPa). Valorile rigidității hepatice variază între 1,5 și 75 kPa, cu valoarea normală de 5 kPa [7]. Conform diferitelor studii, prezența fibrozei semnificative este definită pentru o valoare *cut-off* de 7,1-8,7 kPa, iar ciroza este diagnosticată printr-o valoare *cut-off* de 12,5-14,5 kPa [1, 9]. Valorile *cut-off* folosite pentru transformarea elastografiei din kPa în scor Metavir au fost: F1 > 5.5 kPa, F2 > 7.1 kPa, F3 > 9.5 kPa, F4 > 12.5 kPa [2, 4].

În diverse studii, acuratețea rezultatelor Fibroscanului au fost similare cu cele ale markerilor serici neinvazivi pentru diagnosticul de fibroză semnificativă. Măsurarea rigidității hepatice poate fi dificilă la obezi sau la cei cu spațiu intercostal îngust și imposibilă la pacienții cu ascită; de asemenea, rezultatul poate fi influențat de transaminazele crescute, colestaza extrahepatică, insuficiența cardiacă congestivă, excesul de alcool și de alimentație [7]. Factorii asociați cu variabilitatea inter- și intraobservator au fost: BMI > 25, steatoză hepatică grad ridicat și fibroza ușoară (F0-F1 de METAVIR) [1].

Elastografia RMN arată rezultate comparabile cu elastografia tranzitorie (Fibroscan), însă costurile sunt mai ridicate [2, 7].

pSWE/ARFI (Point Shear Wave Elastography using Acoustic Radiation Force Impulse quantification), o tehnică elastografică în timp real disponibilă pe

unele ecografe (*Hitachi, Siemens*), arată rezultate promițătoare în evaluarea rigidității hepatice, cu o acuratețe mai înaltă în detectarea cirozei (AUROC 0.81-0.99) decât a fibrozei avansate (AUROC 0.77-0.94) [7, 8].

Având în vedere aceste considerente teoretice, am încercat în studiul de față urmărirea concordanței dintre rezultatele unor teste biologice și cele ale elastografiei în evaluarea fibrozei hepatice.

Scopul studiului a fost cuantificarea neinvazivă a gradului de fibroză la pacienții cu boală hepatică de etiologie virală și estimarea relației dintre parametrii biologici ai fibrozei și severitatea bolii hepatice evaluată prin elastografie tranzitorie (Fibroscan).

Material și metode

Am inițiat o cercetare pentru evaluarea gradului de fibroză hepatică prin metode neinvazive, utilizând date clinice și markeri serici la 39 de pacienți cu hepatopatie cronică difuză de etiologie virală C. Am utilizat 4 metode de calcul neinvaziv al gradului de fibroză hepatică, și anume: raportul ASAT/ALAT, scorurile de fibroză APRI, FIB 4 și evaluarea Fibroscan.

Rezultatele scorurilor biochimice au fost calculate conform formulelor:

APRI = $(AST/limita\ superioră\ a\ AST) \times 100 / \text{numărul trombocitelor}$ [10].

FIB-4 = $[Vârsta\ (ani) \times AST\ (U/l)] / [\text{număr trombocite}\ (10^9/l) \times ALT\ (U/l) / 2]$ [10].

Interpretarea acestor 2 scoruri a fost efectuată conform recomandărilor autoriiilor:

APRI: sub 0.5 = fără fibroză semnificativă, 0.5-1.5 = fibroză avansată F2/F3, peste 1.5 = F4 [5];

FIB-4: sub 1.45 = fără fibroză semnificativă, 1.45-3.25 = F2/F3, peste 3.25 = F4 [10].

Am evaluat concordanța dintre aceste 2 scoruri și rezultatele elastografiei tranzitorii.

Rezultate și discuții

În studiu au fost evaluați 39 de pacienți cu hepatopatie cronică virală, care conform rezultatelor elastografiei tranzitorie au fost divizați după gradul de fibroză F0–F4. Deoarece suntem la început de cercetare și lotul de studiu nu este prea relevant, pacienții au fost divizați în 4 grupuri: primul grup fără fibroză (F0-1) – 10 pacienți; al II-lea grup cu grad mediu F2 – 5 pacienți; al III-lea grup cu grad avansat de fibroză F3 – 12 pacienți, al IV-lea grup cu ciroză hepatică F4 – 12 pacienți (vezi tabelul).

Rezultatele evaluării neinvazive a fibrozei hepatice la pacienții cu patologie cronică hepatică virală

	F0-1 (10 pacienți)	F2 (5 pacienți)	F3 (12 pacienți)	F4 (12 pacienți)
Raportul AST/ALT > 1	1 (10%)	1 (20%)	1 (8,3%)	6 (50%)
APRI < 0,5	7 (70%)	2 (40%)	3 (25%)	1 (8,3%)
APRI 0,5-1,5	2 (20%)	3 (60%)	6 (50%)	3 (25%)
APRI > 1,5	1 (10%)		3 (25%)	8 (66,7%)
APRI media	0,46±0,22	0,69±0,15	1,39±0,43	2,18±0,4
FIB-4 gr. I	9 (90%)	2 (40%)	4 (33,3%)	0
FIB-4 gr. II	1 (10%)	3 (60%)	4 (33,3%)	3 (25%)
FIB-4 gr. III	0	0	4 (33,3%)	9 (75%)
FIB-4 media	1,25±0,4	1,74±0,47	2,47±0,59	1,74±0,47

Raportul AST/ALT (AAR) a fost unul dintre primii markeri neinvazivi propus. Valorile raportului > 1 sunt sugestive de ciroză hepatică. Aceste valori se datorează eliberării crescute de AST mitocondrial, scăderii clearance-ului AST și/sau afectării sintezei ALT în boala hepatică avansată. Raportul AST/ALT este ușor de obținut, fără costuri suplimentare, dar a arătat o performanță extrem de variabilă în studiile efectuate pe pacienții infectați cu VHC: sensibilitatea a fost între 31,5% și 81,3%, specificitatea – între 55,3% și 97% [1]. O altă îngrijorare cu privire la acest test ar putea fi faptul că nu identifică fibroza semnificativă, ci numai ciroza. În studiul nostru, raportul AST/ALT > 1 de asemenea nu a fost înregistrat frecvent la pacienții cu hepatită cronică, practic câte un pacient în fiecare grup, totodată și în grupul celor cu ciroză acest raport a fost depistat numai la jumătate dintre pacienți, ceea ce sugerează o specificitate joasă a testului.

Scorul APRI < 0,5, ceea ce ar indica lipsa fibrozei, a fost identificat la 70% (7) pacienți evaluați după elastografie ca fiind fără fibroză și totodată un raport mai mare ca 1,5 a fost găsit la 66,7% pacienți cu fibroză F4 și la 25% din pacienții cu F3. După cercetările efectuate putem observa că acest test are o semnificație deosebită în excluderea fibrozei, precum și în cuantificarea fibrozei avansate și a cirozei hepatice.

Raportul AST/trombocite (APRI) este disponibil în practica clinică uzuală, necostisitor și destul de util în cuantificarea fibrozei avansate. Conform surselor bibliografice, el clasifică fibroza semnificativă și ciroza, dar

aproximativ 50% dintre cazuri rămân neclasificate [1, 2]. Performanța APRI este variabilă printre studiile privind hepatita C: sensibilitatea variază între 41% și 91%, specificitatea – între 47% și 95% pentru fibroza semnificativă; pentru ciroză, sensibilitatea variază între 38,4% și 65,8%, specificitatea – între 86,7% și 93% [1, 10].

Sursele științifice relatează că testul FIB-4 a permis identificarea corectă a pacienților cu fibroză severă (F3-F4) și cu ciroză [10]. Un index <1.45 a avut o valoare predictivă negativă de 94,7% în excluderea fibrozei severe, cu o sensibilitate de 74,3%, pe când un scor mai mare de 3,25 a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 82,1% în a confirma fibroza semnificativă (F3-F4), cu o specificitate de 98,2% [7, 10]. De asemenea, Fib-4 a fost corelat strans cu rezultatele Fibrotestului pentru scoruri <1,45 sau >3,25 ($\kappa = 0.561$, $P < 0.01$) [4, 10].

Calculând scorul FIB-4 la pacienții din studiul nostru, am constatat că 90% cazuri din primul grup (F0-F1) au valori <1,45, ceea ce sugerează absența fibrozei severe, și invers, toți pacienții din grupul F4 au un scor mai mare de 1,45, corespunzător fibrozei avansate, 75% din ei au prezentat FIB-4 >3,25 caracteristic pentru ciroza hepatică (vezi tabelul). Totodată, se observă o discordanță între gradul de fibroză F2-F3 determinat prin Fibroscan și valoarea scorului FIB-4, care este mai mic de 1,45 și exclude fibroza. Astfel, putem să spunem că acesta a arătat o bună performanță pentru excluderea fibrozei semnificative și detectarea fibrozei severe și chiar mai înaltă pentru diagnosticul de ciroză, dar este mai puțin concludent pentru stadiile intermediare de fibroză. Așadar, pentru valori în afara intervalului 1,45-3,25, FIB-4 este un scor simplu, sigur și ieftin de evaluare a fibrozei hepatice, dovedindu-se concordanța lui cu rezultatele obținute prin Fibrotest.

Concluzii

Un număr crescut de metode neinvazive certe sunt acum disponibile, validate la pacienții cu hepatopatii cronice. Scorul APRI și testul FIB-4 sunt metode neinvazive promițătoare pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu boli hepatice cronice, cu performanțe de diagnostic foarte bune pentru fibroza severă și ciroza hepatică. La bolnavii cu hepatopatie cronică difuză, evaluarea neinvazivă a gradului de fibroză hepatică prin metodele descrise poate fi un prim pas în algoritmul de diagnostic, fiind teste de rutină, necostisitoare și ușor aplicabile.

Bibliografie

- Bach Francisc Iohann, Diana Laura Lupu, Dan Olteanu. *Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice*. În: Revista Medicală Română, vol. LIX, nr. 3, 2012.
- Bonder A., Tapper E.B., Afdhal N.H. *Contemporary assessment of hepatic fibrosis*. În: Clin. Liver Dis., 2015; nr. 19, p. 123-134.
- Castera L., Forns X., Alberti A. *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography*. În: J. Hepatol., 2008; nr. 48, p. 835-847.
- Castéra L., Vergniol J., Foucher J. et al. *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C*. În: Gastroenterology, 2005 Feb; nr. 128(2), p. 343-350.
- Chou R., Wasson N. *Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review*. În: Ann. Intern. Med., 2013; nr. 158, p. 807-820.
- Daciana Dascălu, M. Deac. *Determinarea non-invazivă a gradului de fibroză hepatică*. În: Arta Medica Transilvanica, septembrie, 2010; nr. 2(3), p. 84-86.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: *Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis*. În: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63, p. 237-264.
- Fierbinteanu Braticivici C., Sporea I., Panaitescu E., Tribus L. *Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease*. În: Ultrasound Med. Biol., 2013; nr. 39, p. 1942-1950.
- Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. et al. *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. În: Gut, 2007; nr. 56, p. 968-973.
- Sterling R. K., Lissen E., Clumeck and Nelson M. *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HVC coinfection*. În: Hepatology, 2006, nr. 43, p. 1317-1325.

Elina Berliba, conf. univ.,
disciplina Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel. +37379689636
E-mail: elina.berliba@usmf.md

DISFUNȚIA HEPATICĂ LA PACIENȚII CU TETRALOGIA FALLOT SUPUȘI CORECȚIEI CHIRURGICALE

Alexandru BOTIZATU, Victor COJOCARU, Doriană COJOCARU, Sergiu URSUL,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,
Spitalul Clinic Republican

Summary

Liver dysfunction after surgical correction of tetralogy of Fallot

A reduction in liver function is common after cardiac operations, particularly in children with preexisting cardiac failure. The etiology is multifactorial, but the redistribution of organ blood flow that occurs during cardiopulmonary