

EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE – METODE INVAZIVE SAU NEINVAZIVE

Dr. G. Gherlan, Prof. Dr. Petre Calistru

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Numărul tot mai mare al afecțiunilor hepatice cu potențial fibrogen impune crearea unor noi metode de urmărire și stadializare. Metoda clasică, „standardul de aur” – puncția biopsie hepatică este deocamdată cel mai frecvent utilizată în practica curentă, însă este marcată de o serie de neajunsuri: acceptabilitatea redusă din partea pacientului, morbiditate, o minimă rată de mortalitate, costuri și chiar posibilitatea unor erori.

În acest context, apariția unor metode noi, neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice este complet justificată, iar acest articol își propune să discute pe baza literaturii de specialitate cele mai importante astfel de metode: Fibrotest, Fibromax, Fibroscan, metode pe care în prezent le și utilizăm.

Deși nivelul corelației între rezultatele fiecăreia dintre aceste metode neinvazive cu puncția biopsie hepatică este destul de ridicat, combinarea lor pare să fie mult mai promițătoare.

Cuvinte cheie: fibroză, fibrotest, fibroscan, fibromax, biopsie hepatică

ABSTRACT

The increasing number of chronic hepatic diseases claims new methods for staging and monitoring fibrosis. The classic method, „the golden standard” – percutaneous liver biopsy is still the most frequent used 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, the most important of them. Fibrotest, Fibromax, Fibroscan will be detailed in the following article, as these are methods we already use.

Although the correlation between each of these methods separately and liver biopsy their combination looks more promising.

Key words: fibrosis, fibroscan, fibrotest, fibromax, liver biopsy

INTRODUCERE

Numărul mare al afecțiunilor hepatice cronice, ce evoluează spre fibroză hepatică impune crearea de noi metode de urmărire și stadializare în practica medicală. Agentul cauzal, fie el viral, toxic, metabolic sau de altă natură, acționând asupra țesutului hepatic produce fibroză, ceea ce conduce la diverse modificări morfologice, hemodinamice și funcționale la nivelul ficatului, rezultatul fiind apariția unor modificări cuantificabile.

Obiectivele evaluării fibrozei hepatice sunt:

- demonstrarea leziunilor și cuantificarea lor, ceea ce permite luarea unor decizii terapeutice
- supravegherea evoluției fibrozei sub tratament
- screening pentru hepatopatii cu potențial fibrozant

Literatura de specialitate abundă în ultimii ani de informații referitoare la noi metode de evaluare

a fibrozei hepatice, neinvazive și reproductibile, existând o adevărată polemică în ceea ce privește utilizarea acestora, sau a metodei bioptice, consacrate.

În cele ce urmează ne vom referi la metoda clasică, cel mai frecvent utilizată azi, puncția biopsie hepatică, precum și la principalele ei „concurrente” – teste serologice și metode imagistice.

PUNȚIA BIOPSIE HEPATICĂ (PBH)

Practicată de peste 125 ani, puncția biopsie hepatică percutană rămâne deocamdată „standardul de aur” în evaluarea fibrozei hepatice. Prima biopsie hepatică percutană a fost practică în 1883, în Germania, de către Paul Ehrlich. Spre sfârșitul anilor 1950, Menghini introduce tehnica „one second aspiration”, precum și instrumentarul ce îi poartă numele, fapt ce conduce la răspândirea acestei

manevre precum și a indicațiilor ei (1). După Menghini, evoluția puncției hepatice a fost evidentă, astăzi existând mai multe alternative pentru obținerea unui fragment de țesut hepatic pentru analizat: biopsia neghidată, biopsia ghidată ecografic sau CT, biopsia prin vena hepatică, prin laparoscopie sau prin laparotomie.

Se consideră, de către majoritatea autorilor, suficientă prelevarea unui fragment cu o lungime de minim 15 mm, cu diametrul de 1.2-2 mm, care conține 6-8 spații porte, reprezentând 1/50.000 din volumul ficatului unui adult (2). Având în vedere că distribuția fibrozei hepatice este heterogenă, pot apărea erori în funcție de locul de prelevare a fragmentului de examinat (fig 1.), precum și de dimensiunea acestuia.

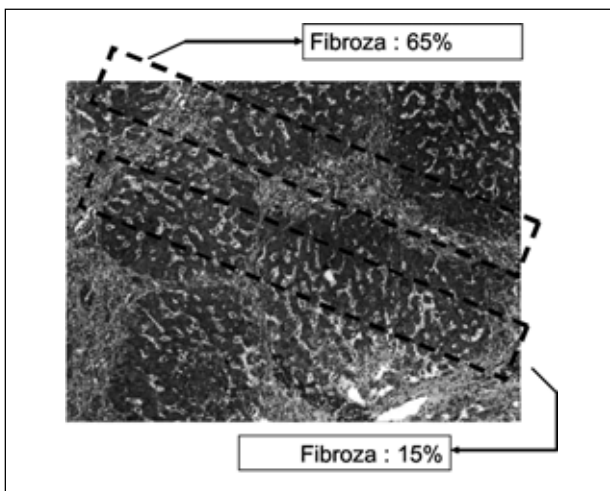


Figura 1
Posibilitatea unor erori în PBH

Deși în general PBH este o manevră sigură, ea este marcată și de anumite dezavantaje: anxietatea pacientului cu privire la manevră – acceptabilitate redusă, complicații, costuri și chiar mortalitate (0.01-0.03%) (3).

Contraindicațiile PBH sunt relativ puține, dar identificarea lor permite evitarea apariției complicațiilor (4):

- Alterarea probelor de coagulare, INR peste 1.6
- Trombocitopenie sub 60.000 mmc
- Ascita (se preferă biopsia transjugulară)
- Obezitatea de grad mare
- Hemangioame
- Chist hidatic hepatic
- Pacient necooperant

Complicațiile ce pot apărea sunt rare și de obicei ușoare, însă uneori pot avea chiar evoluție letală (1):

- Durere (0.056-22%)

- Hemoragie
 - Intraoperatorială (0.03-0.7%)
 - Intrahepatică și/sau subcapsulară (0.059-23%)
 - Hemobilie (0.059-0.2%)
- Peritonita biliară (0.03-0.22%)
- Bacteriemie
- Sepsis (0.088%) și formare de abcese
- Pneumotorax și/sau pleurezie (0.08-0.28%)
- Hemotorax (0.18-0.49%)
- Fistule arteriovenoase (5.4%)
- Emfizem subcutanat (0.014%)
- Reacții secundare la anestezic (0.029%)
- Ac rupt (0.02-0.059%)
- Biopsierea altor organe
 - Plămân (0.001-0.014%)
 - Vezicula biliară (0.034-0.117%)
 - Rinichi (0.096-0.029%)
 - Colon (0.0038-0.044%)
 - Mortalitate (0.0088-0.3%)

METODE NEINVAZIVE

Metode serologice

Începând cu anul 1991 s-au imaginat mai multe baterii de analize în încercarea de a stadializa prin scorificarea fibroza hepatică. În tabelul de mai jos sunt câteva dintre acestea, în ordinea apariției lor.

Tabelul 1
Scoruri de evaluare a fibrozei hepatice

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

Fibrotest-Actitest

Aceste două teste evaluează și cuantifică fibroza hepatică și respectiv activitatea necroinflamatorie în hepatitele cronice. Markerii utilizați pentru Fibrotest sunt: alfa-2-macroglobulina, heptoglobina, apolipoproteina A1, bilirubina, gammaGT și TGP.

Fibromax

Fibromax reprezintă de fapt o baterie de teste, ce înglobează Fibrotest, Actitest, Steatotest,

AshTest, NashTest. Steatotest evaluează steatoza hepatică, AshTest – steatohepatita alcoolică, iar NashTest – steatohepatita nonalcoolică. Markerii utilizați pentru această investigație sunt: alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A1, bilirubina, gammaGT, TGP, TGO, glicemia, trigliceridele și colesterolul plasmatic.

Ambele teste iau în calcul, vârsta și sexul pacienților.

Este recomandabil ca aceste teste să nu fie efectuate la pacienți cu diverse cauze de hemoliză, sindrom Gilbert, Rotor, Crigler-Najjar, hepatite acute, colestază extrahepatică (3), deoarece rezultatele pot fi fals crescute în aceste situații.

Fibrotest-Actitest și Fibromax sunt mărci înregistrate Biopredictive (www.biopredictive.com). Calculul acestor scoruri se face pe baza unor algoritmi, prin transmiterea valorilor analizelor menționate, prin internet, la adresa de mai sus de către laboratoare care au contract cu firma Biopredictive.

O metaanaliză recentă (3) ce cuprinde 30 de studii, cu un total de 6378 de pacienți, publicată de Poynard și colaboratorii în februarie 2008, arată o corelație medie de 84% între rezultatele fibrotest și PBH. Această corelație nu prezintă variații mari legate de etiologie și nici de stadiul fibrozei.

Fibroscan

Elastografia hepatică (Fibroscan) reprezintă o altă metodă neinvazivă de cuantificare a fibrozei hepatice. Metoda constă în măsurarea elasticității hepatice cu ajutorul unui aparat creat și comercializat Echosens, Paris. Aparatul emite o undă elastică de șoc ce se propagă prin țesutul hepatic și este monitorizată cu ajutorul unui fascicul de ultrasunete, iar cu ajutorul unui algoritm integrat se obține elasticitatea hepatică măsurată în kilopascali. Aparatul evaluează un volum de țesut de aproximativ 100 de ori mai mare decât cel prelevat prin PBH, cu lungimea de 4 cm și diametrul de 1 cm. Metoda are și avantajul de a fi complet nedure-roasă, reproductibilă, iar rezultatul este obținut și interpretat pe loc.

Există și situații în care fibroscan-ul nu poate fi efectuat – obezitatea morbidă (indicele de masă corporală peste 40), ascita, spații intercostale constituțional înguste sau este formal contraindicat – sarcina (5). În schimb, această investigație poate fi efectuată și la pacienții la care se contraindică testele serologice sau chiar puncția biopsie hepatică.

Studiul publicat în 2005 de L. Castera și colaboratorii (6) arată nivele de corelație de 0.83 pentru

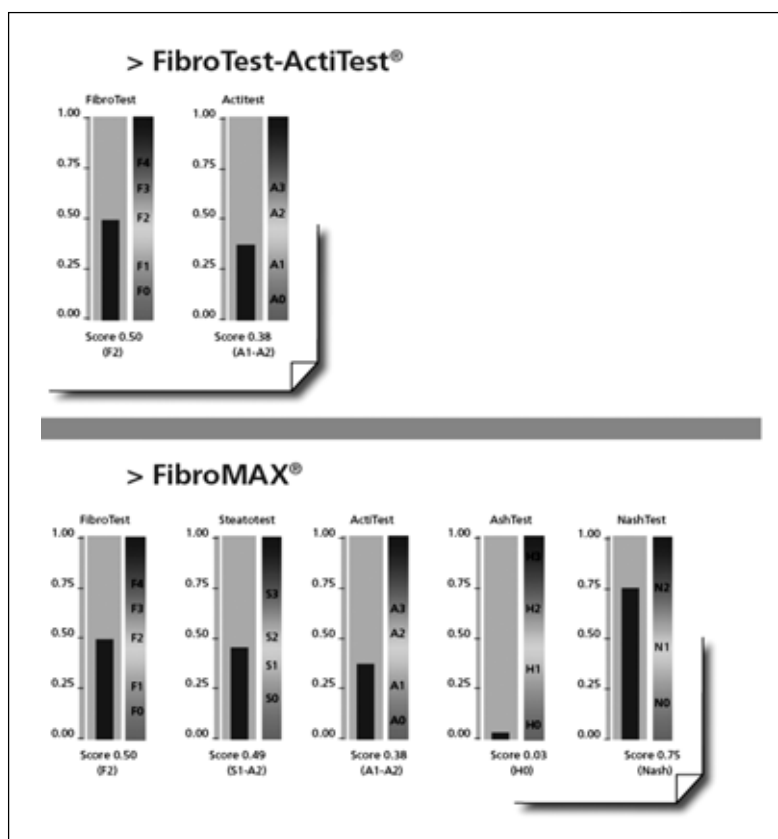


Figura 2

Rezultatele testelor Fibrotest-Actitest și Fibromax

$F \geq 2$, 0.90 pentru $F \geq 3$ și 0.95 pentru $F \geq 4$ între Fibroscan și PBH.

Valorile prag sunt de 7.1 kPa pentru $F \geq 2$, 9.5 kPa pentru $F \geq 3$ și 12.5 kPa pentru $F = 4$ (gradele de fibroză fiind conform scorului METAVIR) (7,8). Valorile obținute de aceiași autori în studiul lor au fost cuprinse între 2.4-75 kPa.

Figura 3
Fibroscan



O metodă imagistică mai nouă este elastografia RMN, care constă în urmărirea RMN a deformării țesutului hepatic sub acțiunea undelor mecanice de joasă frecvență (sonore, sub nivelul percepției urechii umane) prin înregistrarea mai multor clișee succesive, iar apoi reconstituie o hartă a elasticității hepatice pe baza acestora.

Folosirea combinată a metodelor serologice și imagistice pare a fi și mai utilă. Astfel, utilizarea concomitentă a Fibrotestului și Fibroscanului aduce nivelele de corelație la 0.88 pentru $F \geq 2$, 0.95 pentru $F \geq 3$ și 0.95 pentru $F \geq 4$ ($F = \text{METAVIR}$).

CONCLUZII

- Metodele neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice vor avea un rol important în viitor în evaluarea pacienților cu boli hepatice cronice
- Există în prezent numeroase încercări de a stabili cele mai bune metode, însă nu un consens
- Combinarea a două sau mai multe teste pare foarte promițătoare (de ex. teste de sânge + Fibroscan)
- Obiectivul major este de a îmbunătăți actul diagnostic și terapeutic, spre binele pacientului (nu de a reduce numărul PBH)!

Tabelul 2

Corelația între diverse metode neinvazive simple sau combinate și PBH(6)

	$F \geq 2$	$F \geq 3$	$F \geq 4$
FibroScan®	0.83 (0.76-0.88)	0.90 (0.85-0.94)	0.95 (0.91-0.98)
FibroTest®	0.85 (0.78-0.90)	0.90 (0.85-0.94)	0.87 (0.81-0.91)
APRI	0.78 (0.70-0.85)	0.84 (0.78-0.89)	0.83 (0.74-0.89)
FibroScan® + APRI	0.84 (0.77-0.89)	0.91 (0.85-0.94)	0.95 (0.91-0.98)
FibroScan® + FibroTest®	0.88 (0.82-0.92)	0.85 (0.91-0.97)	0.95 (0.91-0.97)
FibroScan® + FibroTest® + APRI	0.88 (0.82-0.92)	0.95 (0.91-0.97)	0.95 (0.91-0.97)

BIBLIOGRAFIE

1. Atif Zaman, Kenneth Ingram, Kenneth D Flora – Diagnostic Liver Biopsy, 2006, dec, 08, pe www.emedicine.com
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S – Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001 Feb 15; 344(7): 495-500
3. Thierry Poinard, et al – Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease, 2008, www.biopredictive.com
4. American College of Physicians: Clinical Competence in Percutaneous Liver Biopsy. In: American College of Physicians Guidelines. Amer College of Physicians
5. Nguyen-Khac E – Results and place of Fibroscan in the non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis. *Rev Med Interne* 2007;28:94-102
6. Castera L, et al – Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
7. Al-Ghamdi AS – Fibroscan® – A noninvasive test of liver fibrosis assessment. *Saudi J Gastroenterol* 2007;13:147-9
8. Bedossa P, Poinard T – An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93
9. www.echosens.com – Site oficial
10. www.biopredictive.com – Site oficial