

FIBROSCAN – VARIABILITATEA NORMALĂ ÎNTRE DOUĂ MĂSURĂTORI

Fibroscan – normal variability between two measurements

Dr. G. Gherlan¹, Dr. P. Calistru¹, Dr. S. Lazăr², Dr. M. Neață¹

¹Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

²Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Introducere. Elastografia tranzitorie (Fibroscan®), o metodă neinvazivă pentru evaluarea fibrozei hepatice, este considerată drept o candidată pentru monitorizarea evoluției unei hepatopatii cronice. Acest studiu își propune să stabilească gradul variabilității normale între două măsurători și ce variație ar trebui să fie considerată semnificativă în termeni de ameliorare sau agravare a unei afecțiuni hepatice.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 202 pacienți cărora li s-au efectuat două măsurători succesive de către un operator cu experiență (minim 500 de manevre efectuate până la începutul acestui studiu). Doar rezultatele valide conform recomandărilor producătorului au fost incluse în analiza statistică.

Rezultate. Diferențele între cele două măsurători consecutive au variat între 0 și 5,3 KPa (0-54% dintr-una dintre valori). Am găsit astfel o variație medie între două măsurători de 13%, cu o deviație standard de 0,122 (12,2%). Pe baza valorilor limită menționate, 63 (31,1%) dintre pacienți au fost clasificați prin cele două măsurători în două stadii Metavir diferite (3 pentru F3/F4, 11 pentru F2/F3, 19 pentru F2/F1, 30 pentru F0/F1). În ceea ce privește clasificarea fibrozei ca și semnificativă sau nesemnificativă, prin situarea peste sau, respectiv, sub limita de 7,1 KPa, doar 24 (11,8%) pacienți au fost clasificați diferit prin cele două măsurători.

Concluzii. În studiul nostru am găsit o mediană a variației între două măsurători de 13%, cu o deviație standard de 12,2%, astfel încât considerăm că doar o variație de peste 25% între două măsurători efectuate în timp trebuie considerată ca o dovadă a modificării gradului de fibroză, consecință a ameliorării sau agravării unei hepatopatii.

Cuvinte cheie: fibroză, Fibroscan, variabilitate, elastografie, monitorizare, hepatită

ABSTRACT

Background and aims. Transient elastography (Fibroscan®), a noninvasive method for liver fibrosis assessment is considered a candidate for monitoring the evolution of a chronic liver disease. This study aims to establish the normal variation between two measurements and what values should be considered significant in terms of improvement or aggravation of a liver disease.

Methods and patients. 202 patients underwent two consecutive liver stiffness measurements performed by the same experienced physician (over 500 maneuvers). Only valid measurements (according to manufacturer's recommendations) were analyzed.

Results. The differences between the two measurements ranged from 0 to 5.3 KPa (0-54% of one of the values). We found a mean variation between two measurements of 13%, with a standard deviation of 0.122 (12.2%).

Based on the mentioned cut-offs, 63 (31.1%) patients were categorized in two different stages by the two different measurements (3 for F3/F4 and 30 for F0/F1). For significant/not significant fibrosis (cut-off 7.1 KPa), 24 (11.8%) patients were misclassified.

Conclusions. There is a normal variability between two liver stiffness measurements of 13% ± 12.2%. Therefore only a variation of minimum 25.2% between measurements performed in evolution should be considered significant as a proof of a liver disease improvement or worsening.

Key words: fibrosis, Fibroscan, variability, elastography, monitoring, hepatitis

INTRODUCERE

Fibroza hepatică rezultă din agresiunea cronică asupra ficatului a agentului etiologic, cu acumularea

consecutivă a proteinelor în matricea extracelulară, și reprezintă în fapt un model de vindecare „cu defect”, caracteristic majorității hepatopatiilor cronice (1,2). Principalele cauze ale fibrozei hepatice

Adresă de corespondență:

Dr. G. Gherlan, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

în țările industrializate includ hepatita cronică cu virus hepatitic C, abuzul de alcool (hepatita cronică toxic-etanolică sau steatohepatita alcoolică – ASH și steatohepatita non-alcoolică (NASH).

Începând cu anii 1990 au existat mai multe studii ce au arătat că fibroza este reversibilă (2,3).

Evaluarea fibrozei hepatice și a evoluției sale în timp poate fi făcută prin metode invazive – puncția biopsie hepatică, biopsia transjugulară – sau, în ultimii ani, prin mijloace neinvazive, odată cu apariția noilor biomarkeri, scoruri și tehnici imagistice.

Biopsia hepatică este considerată încă drept „standardul de aur” în ceea ce privește aprecierea fibrozei hepatice, însă s-a dovedit a fi un standard imperfect. Este o procedură invazivă, grevată de rare, dar posibile complicații, uneori chiar amenințătoare de viață, iar pacienții sunt adesea refractari la ideea de a efectua această manevră. Acuratețea rezultatelor biopsiei hepatice este pusă în discuție de mai multe studii ce evidențiază existența unei variabilități inter-observator (4,5,6). Există și alți factori ce pot influența corectitudinea rezultatului, cum ar fi lungimea fragmentului recoltat și numărul spațiilor porte din fragmentul examinat. Din aceste considerente, puncția biopsie hepatică ar putea să nu fie prima opțiune pentru monitorizarea evoluției fibrozei hepatice la pacienții tratați sau nu pentru o suferință hepatică cronică.

Metodele neinvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice, precum Fibroscan[®] și Fibrotest[®] sunt utilizate acum pe scară largă în țările unde sunt disponibile și aprobate. Sunt metode deosebit de utile în stabilirea gradului afectării hepatice la un moment dat, iar valoarea lor prin comparație cu cea a biopsiei hepatice a fost probată de mai multe studii.

Numeroase voci susțin utilitatea acestor metode neinvazive în monitorizarea evoluției fibrozei hepatice. În acest moment nu există însă un consens în ceea ce privește variabilitatea normală a acestor metode între două determinări diferite și ce diferență între două măsurători diferite ar trebui considerată semnificativă în sensul creșterii sau scăderii reale a gradului de fibroză. Diverse studii au cercetat factorii ce pot influența acuratețea sau reproductibilitatea Fibroscan[®]. Variabilitatea inter-observator și experiența examinatorului (7), valoarea mare a IQR (interval interquartil) (8), valorile joase ale elasticității (8), măsurarea în spații intercostale diferite (8), BMI crescut (9), niveluri normale sau crescute ale transaminazelor (10), au fost identificați ca posibili factori de eroare în ceea ce privește corectitudinea măsurătorii elasticității hepatice. Producătorul Fibroscan, firma Echosens, indică și alți

factori posibili de eroare: spații intercostale înguste, BMI ridicat, steatoza hepatică, prezența ascitei.

Așa cum orice utilizator de Fibroscan a putut observa, dacă efectuăm două măsurători complet valide conform standardelor impuse de producător (10 determinări valide, cu peste 60% rată de succes și IQR mai mic decât 1/3 din valoarea finală), în majoritatea cazurilor nu vom obține exact aceeași valoare. De cele mai multe ori cele două măsurători sunt foarte apropiate; de obicei sunt din același grad Metavir conform limitelor cut-off folosite, însă în unele situații avem surpriza de a obține două valori destul de diferite.

Studiul pe care l-am inițiat își propune să identifice natura și dimensiunile acestei variabilități, pentru a putea face diferența între o modificare reală a elasticității hepatice (în sensul creșterii sau scăderii ei) și acest posibil factor de eroare, și prin aceasta să traseze schița unor reguli ce ar trebui utilizate în monitorizarea prin elastografie a evoluției (naturală sau sub tratament) unei suferințe hepatice cronice.

PACIENȚI ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 202 pacienți cu diverse hepatopatii cronice (hepatită cronică cu VHB sau VHC și hepatită cronică alcoolică), care au avut indicație pentru elastografie hepatică tranzitorie. Acestora li s-au efectuat două măsurători succesive de către un operator cu experiență (minimum 500 de manevre efectuate până la începutul acestui studiu). Toți pacienții și-au dat acordul și au semnat consimțământul informat pentru participarea în studiu.

Cele două măsurători s-au efectuat exact în același loc, pe linia axilară medie, în primul spațiu intercostal de sub limita superioară a matității hepatice, cu pacientul în decubit dorsal. Doar rezultatele valide conform recomandărilor producătorului (10 determinări valide, cu peste 60% rată de succes și IQR mai mic decât 1/3 din valoarea finală) au fost incluse în analiza statistică.

Pentru stratificare am folosit media celor două măsurători și cut-off-urile recomandate de Castera și colaboratorii în 2005¹¹ (5,5 KPa pentru F1, 7,1 KPa pentru F2, 9,5 KPa pentru F3 și 14,5 KPa pentru F4, precum și valoarea de 7,1 KPa ca și limită între fibroză semnificativă sau nesemnificativă).

REZULTATE

Din cei 202 pacienți, 98 (48,5%) au fost de sex masculin. Media celor două valori obținute pentru

fiecare din pacienți a plasat 30 de pacienți în F0, 27 în F1, 42 în F2, 60 în F3 și 43 de cazuri în F4, conform cut-off-urilor menționate. Pacienții ale căror investigații au fost analizate au avut vârste cuprinse între 19 și 73 de ani, cu o mediană de 45,32 ani și BMI cuprinse între 18,4 și 28,3, cu o mediană de 22,8. Statistica descriptivă a grupului este disponibilă în Tabelul 1.

TABELUL 1. Statistica descriptivă a grupului de studiu

	Minim	Maxim	Medie/STDEV
Total: 202 pacienți			
Sex masculin: 98 (48,5%)			
Scor Metavir (pe medie măsurători) : F0 = 30 cazuri, F1 = 27 cazuri, F2 = 42 cazuri, F3 = 60 cazuri și F4 = 43 cazuri			
	Minim	Maxim	Medie/STDEV
Vârsta	19	73	45,32 ± 12,34
BMI	18,4	28,3	22,8 ± 3,7
LSM 1	3,2	67,8	10,68 ± 10,68
IQR 1	0,3	15,6	1,9 ± 2,29
Rata succes 1	63	100	92,74 ± 11,67
LSM 2	3,2	62,7	10,43 ± 10,58
IQR 2	0,2	13,7	2 ± 2,56
Rata succes 2	64	100	92,53 ± 14,91

LSM = Liver Stiffness Measurement (Elasticitatea hepatică), IQR = InterQuartile Range (interval intercuartil).

În studiul nostru, diferențele între cele două măsurători consecutive au variat între 0 și 5,3 KPa (0-54% dintr-una dintre valori). Am găsit astfel o variație medie între două măsurători de 13 procente, cu o deviație standard de 0,122 (12,2%) (Fig. 1).

Gradul discordanței dintre măsurători a fost corelat direct cu indicele de masă corporală ($p = 0,007$) și nu a fost influențat de sexul sau vârsta pacientului. Discordanța dintre cele două măsurători a fost cu atât mai mare cu cât gradul mediu de fibroză măsurat prin media celor două determinări a fost mai mare, cu valori medii ale diferenței după

cum urmează: pentru F1 = 0,6 KPa, F2 = 0,9 KPa, F3 = 1,4 KPa, F4 = 1,85 KPa ($p < 0,0001$, $r = 0,575$) și a fost, de asemenea, influențată de valoarea IQR ($r = 0,556$, $p < 0,0001$).

Pe baza valorilor limită menționate, 63 (31,1%) dintre pacienți au fost clasificați prin cele două măsurători în două stadii Metavir diferite (3 pentru F3/F4, 11 pentru F2/F3, 19 pentru F2/F1, 30 pentru F0/F1) (Fig. 2).

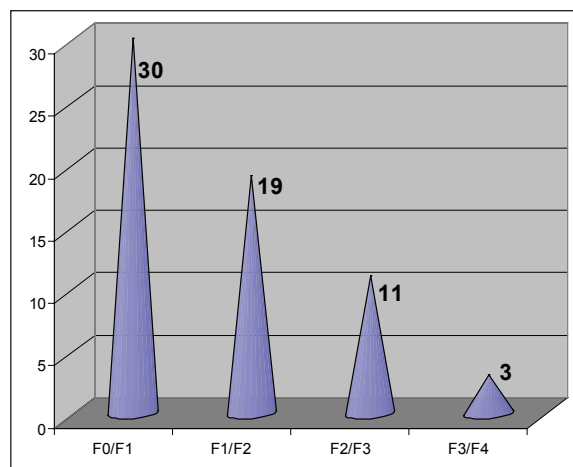


FIGURA 2. Pacienți clasificați diferit prin cele două măsurători (Stadiu Metavir corespunzător)

De menționat că, între două măsurători diferite, diferența a fost de maxim un grad Metavir.

În ceea ce privește clasificarea fibrozei ca și semnificativă sau nesemnificativă, prin situarea peste sau respectiv sub limita de 7,1 KPa, doar 24 (11,8%) pacienți au fost clasificați diferit prin cele două măsurători (Fig. 3).

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Între două măsurători ale elasticității hepatice la un pacient, fie ele chiar și succesive, poate exista în

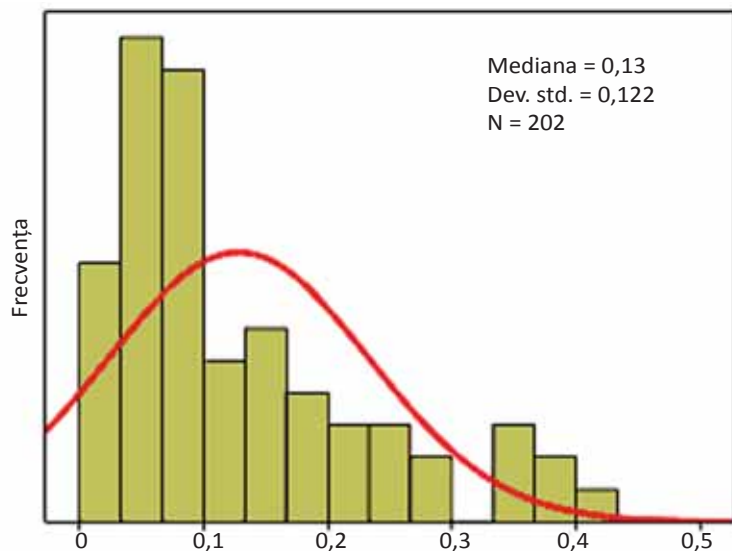


FIGURA 1. Variația (procentuală) a elasticității între 2 măsurători consecutive

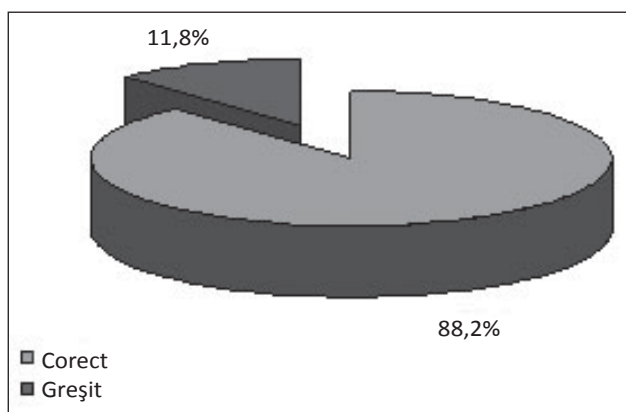


FIGURA 3. Pacienți clasificați în aceeași categorie de fibroză: semnificativă/neseemnificativă de către cele două măsurători consecutive

mod normal o diferență care se datorează tehnicii, examinătorului sau aparatului, aceasta fiind expresia unei variabilități normale și fără ca această diferență în plus sau în minus să fie semnificativă pentru evoluția unei afecțiuni hepatice spre agravare sau, respectiv, spre ameliorare. În studiul nostru am găsit o mediană a variației între două măsurători de 13%, cu o deviație standard de 12,2%, astfel încât considerăm că **doar o variație de peste 25% între două măsurători efectuate în timp trebuie considerată ca o dovadă a modificării gradului de fibroză**, consecință a ameliorării sau agravării unei hepatopatii.

Un număr mare de pacienți a fost clasificat în două stadii diferite prin două măsurători consecutive. Se remarcă însă faptul ca numărul pacienților aflați în această situație scade cu creșterea medianeii gradelor celor două valori obținute, astfel încât numărul pacienților greșit clasificați este semnificativ mai mare pentru F0/F1 față de F3/F4. Acest lucru este concordant cu rezultatele altor studii care au arătat o corelare semnificativ mai bună a elastografiei tranzitorii cu puncția biopsie hepatică pentru gradele mai mari de fibroză decât pentru cele joase, variabilitatea mai mare stând probabil la baza discordanței mai frecvente pentru gradele mici Metavir.

Folosirea unor criterii mai stricte de validare a rezultatelor (un IQR mai mic și un număr mai mare de determinări valide) ar putea face din Fibroscan o metodă mai precisă de monitorizare a evoluției fibrozei hepatice.

Întrucât principala preocupare a clinicianului în ceea ce privește aprecierea gradului de afectării hepatice este clasificarea fibrozei hepatice în absentă sau neseemnificativă/semnificativă/ciroză, și nu neapărat stadializarea în grade, o astfel de abordare cu ajutorul elastografiei tranzitorii ar putea fi mai aproape de realitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Friedman S.L. – Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
2. Albanis E., Friedman S.L. – Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis.* 2001 May; 5(2):315-34, v-vi.
3. Batailler R., Brenner D.A. – Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 February 1; 115(2): 209–218 doi: 10.1172/JCI200524282.
4. Abdi W., Millan J.C., Mezey E. – Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979; 139:667-669.
5. Bedossa P., Dargere D., Paradis V. – Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449-1457.
6. Cadranet J.F., Rufat P., Degos F. – Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000; 32:477-481.
7. Adrien Kettaneh, Patrick Marcellin, Catherine Douvin, Raoul Poupon, Marianne Ziol, Michel Beaugrand and Victor de Lédinghen – Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *Journal of Hepatology*, Volume 46, Issue 4, April 2007, Pages 628-634
7. Boursier J., Konate A., Gorea G., Reaud S., Quemener E., Oberti F., Houbert-Fouchard I., Dib N., Cales P. – Reproducibility of Liver Stiffness Measurement by Ultrasonographic Elastometry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Volume 6, Issue 11, November 2008, Pages 1263-1269.
8. Kim S.U., Seo Y.S., Cheong J.Y., Kim M.Y., Kim J.K., Um S.H., Cho S.W., Paik S.K., Lee K.S., Han K.H., Ahn S.H. – Factors that affect the diagnostic accuracy of liver fibrosis measurement by Fibroscan in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [2010, 32(3):498-505]
9. Poynard T., Ingiliz P., Elkrief L., Munteanu M., Lebray P., et al. – (2008) Concordance in a World without a Gold Standard: A New Non-Invasive Methodology for Improving Accuracy of Fibrosis Markers. *PLoS ONE* 3(12): e3857. doi:10.1371/journal.pone.0003857
10. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., 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.