

# EVALUAREA NONINVAZIVĂ A FIBROZEI HEPATICE ÎN BFGNA

*Non-invasive assessment of liver fibrosis in NAFLD*

Alina POPESCU, Ioan SPOREA

*Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA; non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) reprezintă la ora actuală o importantă problemă de sănătate publică, din cauza frecvenței înalte și în creștere în populația generală (1). Pe de altă parte, BFGNA poate fi împărțită, din punctul de vedere al prognosticului, în steatoză hepatică simplă – în general fără potențial evolutiv și steatohepatită nonalcoolică (non-alcoholic steatohepatitis NASH), în care elementul central este inflamația (2). Prognosticul însă în cadrul acestei ultime categorii este dat de prezența fibrozei, cu potențial evolutiv spre ciroză și respectiv hepatocarcinom. De aici importanța evaluării fibrozei hepatice în BFGNA, pentru stratificarea prognosticului și respective modularea intervențiilor terapeutice.

Metoda considerată și la ora actuală “gold standard” pentru evaluarea fibrozei hepatice este biosia hepatică, o metodă invazivă, grevată de posibilitatea apariției complicațiilor (3) și în general mai greu acceptată de către pacienți. De cealaltă parte însă, există la ora actuală metodele noninvazive de evaluare, care au avantajul acceptării mult mai ușoare de către pacienți, fiind lipsite de complicații, elemente ce le recomandă și în cazul necesității evaluărilor repetitive.

Rolul evaluării noninvazive ar fi să identifice persoanele cu risc de a avea BFGNA în rândul persoanelor cu risc metabolic crescut, dintre cei cu BFGNA să îi identifice pe cei cu prognostic mai sever ce necesită intervenții specifice, să monitorizeze evoluția bolii și să evalueze răspunsul la intervențiile terapeutice (2).

Dintre metodele noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice, testele biologice, elastografia bazată pe ultrasunete și respectiv elastografia RMN au fost evaluate și în BFGNA.

## TESTELE BIOLOGICE

Principalele teste biologice utilizate pentru predicția fibrozei hepatice în BFGNA sunt prezentate în tabelul 1 (4).

Aceste teste au avantajul că sunt teste simple, ce folosesc investigații de laborator, accesibile oricărui medic, inclusiv medicilor de familie (în special pentru cele fără formulă protejată de brevet), de aici aplicabilitatea lor largă (> 95%) (5), fezabilitatea și reproductibilitatea bună (6). Au o acuratețe de diagnostic acceptabilă cu AUROC > 0,8 (APRI: 0,82, BARD: 0,81, FIB-4: 0,80, NFS: 0,88, Fibrotest: 0,81-0,92) (7), dar mai important, au valori predictive negative bune, pentru excluderea fibrozei avansate (APRI 95%, BARD 96%, FIB-4 90%, NFS 93%, Fibrotest 98%) (7), astfel putând fi utilizate pentru a exclude boala hepatică severă. Aceste teste permit un triaj relativ simplu al pacienților, doar folosind investigații de rutină și identificarea celor care necesită obligatoriu investigații suplimentare. Limitele principale ale acestor teste sunt reprezentate de imposibilitatea de a discrimina între gradele de fibroză, costul destul de ridicat pentru cele patentate și faptul că pot supraestima fibroza în caz de hemoliză, sindrom Gilbert, transaminaze crescute de altă cauză în afară de cea hepatică (2).

## ELASTOGRAFIA BAZATĂ PE ULTRASUNETE

Elastografia bazată pe ultrasunetele este o metodă care s-a dezvoltat rapid în ultima perioadă, datorită aplicațiilor în multiple patologii hepatice, faptului că este o

**TABELUL 1.** Testele biologice utilizate în BFGNA și biomarkerii incluși în formulele lor și acuratețea lor diagnostică de a prezice fibroza avansată (F3/F4) – adaptat după (4)

Testele biologice și biomarkerii incluși în formulele lor	AUROC	Cut offs	VPP	VNP
APRI= AST (/ULN)/trombocite ( $10^9$ /l) x 100	0,82	1,0	31%	95%
Scorul BARD (IMC $\geq$ 28=1, AST/ALT $\geq$ 0,8=2, DZ=1; scor $\geq$ 2 – odds ratio pentru fibroză avansată =17)	0,81	<2	-	96%
FIB-4 = vârstă (ani) x AST [U/L]/(trombocite [ $10^9$ /l] x vALT [U/l])	0,80	<1,30 >2,67	43% 80%	90% 83%
NAFLD fibrosis score (NFS) = (-1,675 + 0,037 x vârstă (ani) x IMC (kg/m <sup>2</sup> ) + 1,13 x STG/DZ (da=1, nu=0) + 0,99 x AST/ALT ratio - 0,013 x trombocite (x10 <sup>9</sup> /l - 0,66 x albumină[g/dl])	0,88	<-1,455 >0,676	56% 90%	93% 85%
Fibrotest = Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) formula patentată ce combină $\alpha$ -2-macroglobulina, $\gamma$ GT, apolipoproteina A1, haptoglobina, bilirubina totală, vârsta și sexul	0,81-0,92	>0,30 >0,70	33% 60%	98% 89%

metodă rapidă, ușor acceptată de pacienți, ce poate fi repetată și nu foarte costisitoare (8). Este și metoda cea mai frecvent folosită la ora actuală pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice.

Comparativ cu testele biologice tehnicile elastografice bazate pe ultrasunete au acuratețe mai mare pentru predicția fibrozei hepatice, permit discriminarea între diferitele grade de fibroză, dar sunt mai dificil aplicabile la pacienții obezi și sunt influențate de valori mult crescute ale transaminazelor (>5x), de prezența insuficienței cardiace, a obstrucției biliare sau de o eventuală evaluare postalimentară (9).

Tehnicile elastografice bazate pe ultrasunete utilizate în evaluarea fibrozei în BFGNA sunt (2, 8):

- *Elastografia impulsională* (Transient Elastography-TE) (Fibroscan, Echosens, Franța) folosind sondele M și XL
- *Point Shear Wave Elastography (pSWE)* – tehnică încorporată în ecografe, disponibilă de la mai multe companii: VTQ (Siemens), Elast PQ (Phillips), Samsung, Hitachi etc.
- *2D Shear Wave Elastography (2D-SWE)* – tehnică încorporată în ecografe, disponibilă de la mai multe companii: SuperSonic Imagine (SSI) (Aixplorer), General Electric, Canon/Toshiba, Philips, Samsung, Siemens etc.

Elastografia impulsională este cea mai utilizată și validată metodă pentru evaluarea durității ficatului, ca expresie a fibrozie hepatice, valorile cut-off propuse fiind diferite pentru sonda XL (cel mai des utilizate la pacienții obezi) (F $\geq$ 2: 6,2 kPa, pentru F $\geq$ 3: 7,2 kPa și pentru F = 4: 7,9 kPa) și sonda M (F $\geq$ 2: 7 kPa, pentru F $\geq$ 3: 8,7 kPa și pentru F = 4: 10,3 kPa) (10, 11). Într-o metaanaliză realizată de Kwok și colab. (12), sensibilitatea și specificitatea TE pentru evaluarea durității hepatice la pacienții cu BFGNA au fost pentru F $\geq$ 2: 79% și respectiv 75%; pentru F $\geq$ 3: 85%, respectiv 85%; și pentru ciroză: 92% și respectiv 92%. Acuratețea tehnicilor elastografice crește cu seve-

ritatea fibrozei, fiind metode foarte bune atât pentru diagnosticul cât și pentru excluderea cirozei hepatice.

Și tehnicile pSWE și, respectiv, 2D-SWE s-au dovedit a fi performante pentru evaluarea fibrozei hepatice în BFGNA, cu AUROC = 0,89, Se = 80% pentru pSWE (13), și respectiv AUROC = 85,5% pentru fibroză severă și 91,7% pentru ciroză pentru 2D-SWE (14).

Un studiu comparativ între 2D-SWE (SSI), TE și pSWE (VTQ) (15), într-o cohortă de 291 de pacienți cu BFGNA, metodă de referință fiind biopsia hepatică, a arătat performanță similară a celor 3 tehnici, cu AUROC pentru SSI, TE și VTQ de 0,86, 0,82 și 0,77 pentru diagnostic de  $\geq$ F2; 0,89, 0,86 și 0,84 pentru  $\geq$ F3; și respectiv 0,88, 0,87 și 0,84 pentru F4.

Aceste date au făcut ca tehnicile de elastografie bazate pe ultrasunete să fie recomandate de ghidurile internaționale (8,16), pentru excluderea diagnosticului de ciroză și selecția pacienților ce necesită evaluări suplimentare.

Toate aceste tehnici mai au însă și un alt avantaj, în special în evaluarea pacienților cu BFGNA, acela de a oferi posibilitatea evaluării severității încărcării grase a ficatului. Pentru elastografia impulsională, Fibroscanul permite evaluarea cantitativă a steatozei prin CAP (Controlled Attenuation Parameter), în timp ce pentru tehnicile pSWE și 2D-SWE, acestea fiind încorporate în ecografe, permit în primul rând evaluarea subiectivă a steatozei, de la ușoară, moderată la severă, dar pentru unele, există disponibilă și cuantificarea cantitativă a acestei încărcări grase (Canon/Toshiba, General Electric, Supersonic Imagine), și pot fi folosite inclusiv la pacienți cu ascită.

## ELASTOGRAFIA RMN (MR-E)

Tehnica MR-E a fost utilizată pentru evaluarea durității hepatice predominant în SUA. Avan-

tajele tehnicii sunt faptul că interoghează întregul ficat și nu se limitează la un volum țintă definit, este mai puțin operator dependent, comparativ cu tehnicile bazate pe ultrasunete, secvența MR-E poate necesita mai puțin de un minut pentru achiziție și poate fi inclusă cu ușurință în protocoalele RMN standard abdominale, care pot oferi o evaluare complexă a ficatului. În plus tehnica nu este afectată de obezitate, ascită sau interpunerea intestinului între ficat și peretele abdominal anterior. Necesită însă "hardware" și "software" adecvate, o sursă de vibrație fiind plasată pe suprafața corpului pentru a genera unde mecanice în țesuturile de interes. O secvență de impulsuri MRE speciale este utilizată pentru a evidenția deplasările ciclice la nivel de micron, cauzate de undele de propagare. Lungimea de undă a undelor de forfecare este mai lungă în țesuturile mai rigide și mai scurtă în țesuturile mai moi (17). Principalele dezavantaje sunt legate de faptul că tehnica necesită oprirea respirației și, prin urmare, necesită cooperarea pacienților similar cu evaluarea RMN de abdomen pentru alte indicații, la pacienții cu supraîncărcare moderată până la severă de fier din cauza hemocromatozei sau hemosiderozei, semnalul RMN hepatic poate fi atât de scăzut încât undele nu pot fi vizualizate corespunzător și, nu în ultimul rând, este o tehnică scumpă.

Pe de altă parte, este o tehnică cu valoare bună pentru evaluarea fibrozei hepatice și permite o evaluare complexă a ficatului în BFGNA. Metaanalizele despre MR-E au raportat acuratețe diagnostică de 93-98% pentru fibroza hepatică avansată ( $F \geq 3$ ), cu sensibilități de 85-92% și specificități de 85-96% (18,19). MR-E la pacienții cu BFGNA a arătat o acuratețe diagnostică de 92% pentru diagnosticul de fibroză semnificativă ( $F \geq 2$ ) (20).

În **concluzie**, majoritatea tehnicilor noninvazive permit o predicție a fibrozei hepatice semnificative și severe, cu acuratețe de peste 80% (chiar peste 90% pentru fibroza avansată), permițând identificarea și evaluarea dinamică a acestor pacienți, fiind mult mai ușor acceptate ca metode de investigare comparativ cu biopsia hepatică.

## BIBLIOGRAFIE

- Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D, Brisc C, Nedelcu L, Trifan A, Gheorghe L, Fierbintețeanu Braticveci C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018 Dec;27(4):439-448.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6):1388-402.
- Seeff LB, Everson GT, Morgan TR et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(10):877-883.
- Castera L, Chan HLY, Arrese M et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. *J Hepatol*. 2015; 63(1):237-64.
- Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:39.
- Cales P, Veillon P, Konate A et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008; 41(1-2):10-8.
- Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):666-75.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, update 2017. *Ultraschall Med*. 2017; 38(4):e16-e47.
- Sporea I, Bota S, Săftoiu A, Șirli R, Gradinăru-Tașcău O, Popescu A, Lupșor Platon M, Fierbintețeanu-Braticveci C, Gheonea DI, Săndulescu L, Badea R. Romanian national guidelines and practical recommendations on liver elastography. Romanian Society of Ultrasound in Medicine and Biology. *Med Ultrason*. 2014 Jun;16(2):123-38.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51(2):454-62.
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(12):1862-71.
- Kwok R, Tse YK, Wong GL et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(3):254-69.
- Liu K, Wong VW, Lau K, Liu SD, Tse YK, Yip TC, Kwok R, Chan AY, Chan HL, Wong GL. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1812-1823.
- Hermann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al: Assessment of biopsy- proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1):260-272.
- Cassinotto CH, Boursier J, de Lédinghen V et al. Liver stiffness in non-alcoholic fatty liver disease: A comparison of Supersonic Shear Imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016; 63(6):1817-27..
- Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, Choi BI, Wilson SR, Kudo M, Barr RG. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419-2440.
- Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Mar;37(3):544-55.
- Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56(1):239-47.
- Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, Asbach P, Godfrey EM, Yin M, Chen J, Keaveny AP, Bridges M, Bohte A, Murad MH, Lomas DJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography in Staging Liver Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):440-451.e6.
- Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology* 2014; 60(6):1920-8.