

IMPORTANȚA MONITORIZĂRII EVOLUȚIEI BFGNA DE LA TEORIE LA PRACTICA CURENTĂ

The importance of monitoring the evolution of NAFLD from theory to current practice

Ștefan CHIRIAC, Cătălin SFARTI, Camelia COJOCARIU, Ana Maria SÎNGEAP, Tudor CUCIUREANU, Anca TRIFAN

*Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași*

INTRODUCERE

Interesul pentru studiul bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este reprezentat de riscul de progresie al acestuia spre fibroză, ciroză, respectiv carcinom hepatocelular (CHC) (1). Acest risc este semnificativ mai ridicat la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică (SHNA) decât la cei cu steatoză hepatică (2). La acest moment studiul SHNA prezintă un interes ridicat la nivel mondial, întrucât asociază un risc ridicat de progresie spre complicațiile bolii hepatice cronice (3). Etiopatogenia BFGNA nu este pe deplin cunoscută însă factorii asociați progresiei și severității bolii includ diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, prezența sindromului metabolic dar și riscul asociat constelației individuale de factori predispozanți genetici (4). Este cunoscut și acceptat faptul că BFGNA prezintă o prevalență crescută în întreaga lume și asociază un risc ridicat de morbiditate și mortalitate atât de cauză hepatică cât și nonhepatică (5). Totuși, necesitatea screening-ului populației aparent sănătoase a fost a fost îndelung discutat, existând rezerve cu privire la recomandarea acestuia, chiar și în cazurile pacienților cu risc, în absența existenței unui tratament universal acceptat. Societatea Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD) nu recomandă screening în contextul absenței demonstrării neechivoce a cost eficienței acestui proces (4), în timp ce Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL), Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) și Asociația Europeană pentru Studiul Obezității (EASO) indică realizarea screening-ului pentru BFGNA la pacienții

cu obezitate sau sindrom metabolic (6). În ceea ce privește monitorizarea pacienților deja diagnosticați cu BFGNA recomandările sunt relativ eterogene. Existența unei evoluții marcate de tranziția dinspre steatoză spre SHNA, situație ce asociază un risc crescut pentru dezvoltarea fibrozei hepatice, dar și de reversibilitatea SHNA către steatoză indică o potențială utilitate a monitorizării regulate a pacienților. În absența tratamentului specific se poate discuta utilitatea acestei monitorizări, care însă ar trebui înțeleasă ca o parte din supravegherea generală a pacienților diabetici și/sau cu sindrom metabolic. Mai mult, schimbările asociate stilului de viață, activităților fizice și aportului caloric alimentar au fost asociate cu variațiile în evoluția formelor clinice ale BFGNA (7).

INTERVALUL DE MONITORIZARE A PACIENȚILOR CU BFGNA

Actualmente nu este stabilit cu exactitate un interval optim de monitorizare pentru pacienții diagnosticați cu BFGNA. Recomandările societăților internaționale precum și ale experților regionali iau în considerare prezența SHNA sau a fibrozei avansate ca elemente de prognostic negativ care impun o supraveghere intensivă (1,4,6,8).

Pacienții cu steatoză trebuie monitorizați la un interval de 2-3 ani, cei cu SHNA sau cu fibroză hepatică la interval de un an, iar pentru cei cu ciroză hepatică a fost stabilit un interval de 6 luni (6). Motivația alegerii acestor intervale stă în rata de progresie a bolii hepatice, care este influențată de prezența factorilor de risc anterior

enuțați dar și de nivelul de bază a gradului fibrozei hepatice. A fost demonstrată o rată de progresie a fibrozei hepatice cu un stadiu la intervale de 14 ani pentru pacienții cu steatoză, respectiv de 7 ani pentru cei cu SHNA (9).

METODE DE MONITORIZARE A PACIENȚILOR CU BFGNA

Anamneza trebuie centrată pe existența elementelor de prognostic negativ pentru BFGNA, precum dieta bogată în carbohidrați și lipide, sedentarismul, dar și pe obiectivarea factorilor asociați, respectiv pe consumul de băuturi alcoolice (10). Documentarea cantității de băuturi alcoolice consumate este importantă, în acest sens fiind recomandată exprimarea în grame de alcool pur/zi. Un consum de băuturi alcoolice de peste 20 g/zi la femei și peste 30 g/zi la bărbați este considerat factor de risc pentru progresia bolii hepatice (11). În practică evaluarea precisă este însă dificil de realizat în țara noastră, unde există un profil al consumului de alcool bazat pe surse informale, necontorizabile, fără posibilitatea estimării precise a concentrației de alcool din băuturi. Este așadar acceptabil ca pacienții diagnosticați cu BFGNA să fie consiliați să renunțe complet la consumul de băuturi alcoolice.

Examenul clinic va include evaluarea indicelui de masa corporală (IMC) precum și măsurarea perimetrului abdominal. S-a demonstrat că o scădere ponderală de 7-10% din greutatea inițială, asociată cu exercițiul fizic moderat reprezintă măsuri benefice, ameliorând gradul de fibroză hepatică, respectiv gradul de încărcare grasă a ficatului la pacienții supraponderali sau obezi cu BFGNA (12,13). Dacă se observă o progresie ai acestor indicatori pacientul va fi referit în funcție de posibilitățile locale către un medic dietetician și consiliat cu privire la riscurile asociate obezității (6). În mod ideal pacienții ar trebui evaluați și din punct de vedere cardiovascular, prin măsurarea tensiunii arteriale, fiind cunoscut riscul cardiovascular crescut asociat BFGNA. Mai mult, unele studii au identificat existența unei prelungiri a intervalului QT la pacienții cu BFGNA, propunând includerea electrocardiogramei în protocoalele de monitorizare (14). Dacă este identificată agravarea patologiei cardiace cunoscute sau elemente de risc pentru boală cardiacă pacientul trebuie referit medicului cardiolog pentru consult (6).

Bilanțul biochimic trebuie realizat cu prilejul fiecărei vizite medicale și este axat pe evaluarea transaminazelor, a feritinei serice precum și a elementelor incluse în sindromul metabolic (trigliceridele, colesterolul seric to-

tal, precum și fracțiile LDL și HDL, glicemia) (6). Acest bilanț nu permite diferențierea cu precizie între cele două forme ale BFGNA, însă oferă o estimare în practica curentă a riscului de dezvoltare a SHNA, precum și a riscului de dezvoltare a fibrozei hepatice. În cazul pacienților cunoscuți cu ciroză hepatică asociată BFGNA se recomandă realizarea unui profil complet hematologic și biochimic în acord cu recomandările actuale privind monitorizarea cirozei hepatice. Acesta va include, pe lângă elementele deja menționate hemoleucograma completă, bilirubina totală și directă, gama glutamil transpeptidaza (GGT), fosfataza alcalină, albumina, activitatea protrombinică, sodiul și potasiul seric, parametrii funcției renale. De asemenea, la pacienții cirofici se impune calcularea scorului MELD precum și a scorului Child-Pugh în vederea monitorizării evoluției bolii hepatice și a surprinderii decompensării (15,16). Monitorizarea nivelului seric al alfa fetoproteinei (AFP) a fost îndelung studiată ca metodă alternativă pentru detecția carcinomului hepatocelular (CHC). Totuși, aceasta nu este indicată de rutină de majoritatea ghidurilor. O metaanaliză recentă a demonstrat că la pacienții cu ciroză hepatică, monitorizarea prin ecografie abdominală asociată cu dozarea AFP prezintă acuratețe mai ridicată decât utilizarea ecografiei abdominale singure (17). În situația în care aceasta este disponibilă utilizarea ei ar putea face parte din monitorizarea pacienților cu BFGNA și ciroză hepatică.

Testele noninvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice sunt recomandate la momentul diagnosticului dar și în protocolul de monitorizare pentru toți pacienții cu steatoză hepatică. Acestea includ NAFLD Fibrosis Score (NFS), FIB-4, FibroTest, FibroMeter, ELF, APRI, BARD și prezintă acuratețe variabilă. Utilitatea acestora constă în special în valoarea predictiv negativă pentru fibroza semnificativă (18). Gradul semnificativ al fibrozei hepatice este considerat peste F2 și identificarea acesteia în cadrul testelor noninvazive reprezintă conform recomandărilor principalelor societăți internaționale o indicație pentru biopsia hepatică (4,6). EASL recomandă o monitorizare a progresiei fibrozei hepatice prin biopsie la 5 ani (6). Deși este considerat standardul de aur pentru diagnosticul SHNA, biopsia hepatică este din ce în ce mai puțin folosită și acceptată, atât de către medici și de către pacienți iar utilizarea acesteia în monitorizarea pacienților cu BFGNA este dificil de realizat în practica curentă (19).

Testele biologice specifice și modelele predictive pentru SHNA nu sunt încă validate, nefiind incluse în recomandările de monitorizare. În mod ideal, acestea ar trebui să permită diferențierea între cele două forme ale BFGNA, întrucât perturbările transaminazelor nu sunt întotdeauna prezente la pacienții cu SHNA. Fragmentele circulante de citokeratină-18 (CK-18) au fost analizate cu privire la potențialul de predicție al SHNA. Totuși, lipsa disponibilității pe scara largă și absența stabilirii unei valori prag unanim acceptate nu permit utilizarea acestora în practica curentă (4). O serie de modele au fost propuse și se află în curs de evaluare. Dintre acestea scorurile HAIR (hypertension, ALT, insulin resistance) și Nash-Test (care cuprinde 13 variabile incluzând vârsta, sexul, greutatea, înălțimea, trigliceridele, colesterolul, bilirubina totală, transaminazele, GGT, glicemia, alfa2-macroglobulina și apolipoproteina A) prezintă potențial, nefiind indicate însă de rutină pentru monitorizarea BFGNA.

METODELE IMAGISTICE, ELASTOGRAFIA HEPATICĂ

Ecografia abdominală este cea mai utilizată metodă pentru diagnosticul imagistic al BFGNA. EASL recomandă investigarea prin ecografie abdominală a tuturor pacienților supraponderali sau obezi, aflați la risc pentru dezvoltarea BFGNA (6). Această metodă prezintă unele avantaje cunoscute precum costul mic, disponibilitatea crescută precum și caracterul noninvasiv. Totuși metoda prezintă limitări, acuratețea pentru diagnosticul BFGNA fiind redus la pacienții cu IMC > 40 kg/m² precum și la cei ce prezintă o încărcare grasă a ficatului < 20% (6). Metoda permite aprecierea gradelor steatozei (S1, S2, S3), fiind însă dependentă de experiența medicului. Nu există recomandări ferme cu privire la includerea ecografiei abdominale în protocolul de monitorizare a pacienților cu BFGNA decât în cazul bolnavilor cirofici, care sunt monitorizați pentru apariția CHC (20).

Rezonanța magnetică reprezintă standardul de aur în detecția steatozei, inclusiv în cazul încărcării grase a ficatului de 5-10%. Dezavantajele metodei constau în costurile mari, durata de examinare îndelungată, precum și în disponibilitatea relativ redusă (21). Rolul rezonanței magnetice în monitorizare este limitat.

Elastografia hepatică urmărește cuantificarea noninvasivă a gradului fibrozei hepatice. Aceasta se poate realiza fie prin intermediul ultrasonografiei abdominale fie

utilizând imagistica prin rezonanță magnetică. Rezultatele au fost promițătoare în ceea ce privește cost eficiența primei metode, utilizând fie Shear Wave Elastography (SWE) sau 2D-SWE, studiile indicând o acuratețe bună în ceea ce privește identificarea fibrozei semnificative.

Elastografia tranzitorie (TE) este o metodă validată de estimare a gradului fibrozei hepatice. Această metodă permite evaluarea gradului semnificativ de fibroză (F_{≥2}) cu o sensibilitate, respectiv specificitate de 79% respectiv 75% (22). În ceea ce privește fibroza avansată, pentru o valoare de 9,9 KpA sensibilitatea respectiv specificitatea metodei au fost de 95% respectiv 77%. În contextul dificultăților de diferențiere între gradele reduse ale fibrozei, atât APASL cât și EASL au recomandat ca această metodă să nu fie utilizată singură în evaluarea pacienților cu BFGNA (6,22). Recent însă, o metodă bazată pe TE, Controlled Attenuation Parameter (CAP), a fost recomandată de către APASL în diagnosticul, dar și în monitorizarea evoluției steatozei (22).

CONCLUZII

Monitorizarea BFGNA reprezintă un subiect aflat în continuă dezbateră, fără recomandări unanim acceptate la acest moment. Dificultatea stabilirii unor protocoale clare derivă din lipsa consensului asupra celor mai bune metode de supraveghere a pacienților cu BFGNA, precum și a intervalelor optime. Având în vedere prevalența ridicată a acestei patologii precum și riscurile majore de dezvoltare a fibrozei și a complicațiilor bolii hepatice cronice, mai ales la pacienții cu SHNA se impune o monitorizare continuă, adaptată de la caz la caz, în funcție de recomandările loco-regionale.

BIBLIOGRAFIE

1. Stanciu C, Trifan A. Nonalcoholic steatohepatitis: the mainstay of clinical hepatology. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* 2019; 123(3): 379-383.
2. Younossi ZM, Tacke F, Arrese M et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019; 69(6): 2672-2682.
3. Trifan A, Stanciu C, Jurcău M, Zenovia S, Frunzuc G, Timofte D. Nonalcoholic steatohepatitis: A scientometric analysis of publications during 1980-2018. *Medicine* (Baltimore). 2019; 98(50): e18221.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328-357.
5. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(2): 205-214.
6. 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): 1388-1402.
7. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol.* 2018; 68: 1239-1246.
 8. Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018; 27(4): 439-448.
 9. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol.* 2015; 16: 643-654.
 10. Ekstedt M, Kechagias S, Nasr P, Blomdahl J. Modifiers of liver-related manifestation in the course of NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(1): E-pub Ahead of Print.
 11. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(7): 976-978.
 12. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2019; 11(3): 677.
 13. Wang ST, Zheng J, Peng HW et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 66.
 14. Chung TH, Shim JY, Lee YJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor for Prolonged Corrected QT Interval in Apparently Healthy Korean Women. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2020; 29(1): 59-64.
 15. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2):406-460.
 16. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL Workshop. Report on the AASLD/EASL Joint Workshop on Clinical Trial Endpoints in NAFLD. *Hepatology.* 2019; 70(4): 1424-1436.
 17. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018; 154(6): 1706-1718.
 18. Singh SP, Barik RK. NonInvasive Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Are We There Yet? *J Clin Exp Hepatol.* 2020; 10(1): 88-98.
 19. Iacob S, Ester C, Lita M, Ratziu V, Gheorghe L. Real-life Perception and Practice Patterns of NAFLD/NASH in Romania: Results of a Survey Completed by 102 Board-certified Gastroenterologists. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 25: 183-189.
 20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(30): 3361-3373.
 21. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: E462-E468.
 22. Wong VW, Chan WK, Chitturi S et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017. Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(1): 70-85.