

ROLUL BIOPSIEI HEPATICE ÎN FICATUL GRAS NONALCOOLIC

The role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver

Prof. Dr. Carmen FIERBINȚEANU-BRATICEVICI

Clinica de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Biopsia hepatică este standardul de aur pentru diagnosticul fenotipurilor histologice ale ficatului gras nonalcoolic (NAFLD): steatoza simplă, steatoza hepatică cu inflamație minimă (lobulară sau portală) și steatohepatita (NASH). De multe ori însă, se poate estima un diagnostic prezumptiv pe baza istoricului medical și profilului clinic al pacientului, rezultatelor testelor de laborator și al metodelor imagistice. Cu toate acestea, după evaluarea noninvasivă, o parte dintre pacienți continuă să aibă un diagnostic incert. În aceste situații, este indicată biopsia hepatică.

Trebuie menționat faptul că steatohepatita nonalcoolică este un diagnostic histologic care nu poate fi confirmat sau infirmat în absența biopsiei hepatice; de asemenea, severitatea și prognosticul acestei entități necesită de multe ori biopsia hepatică (1). Stabilirea severității bolii este utilă și din rațiuni terapeutice: poate motiva pacientul pentru schimbarea stilului de viață la pacienții cu forme moderate de boală, în timp ce prezența cirozei impune screening-ul pentru hipertensiune portală și carcinom hepatocelular.

Pe de alta parte, fibroza hepatică este cel mai important parametru prognostic în orice boală cronică hepatică. Detectarea fibrozei este un element prognostic mai important decât prezența steatohepatitei (2). Există un număr semnificativ de metode neinvazive (scoruri indirecte de fibroză) și metode imagistice elastografice folosite în excluderea fibrozei avansate (3,4).

Cu aceste scenarii, întrebarea firească este când folosim biopsia hepatică în NAFLD? Până în prezent nu exis-

tă un consens privind pacienții care necesită biopsie hepatică pentru diagnosticul și monitorizarea acestei afecțiuni. În general, biopsia hepatică rămâne metoda standard de confirmare a diagnosticului de NASH, de stadializare a fibrozei, de stabilire a gradului de activitate, precum și de evaluare a răspunsului la tratament.

Trăsăturile histologice specifice steatohepatitei sunt: steatoza hepato-celulară, degenerescența balonizantă a hepatocitelor, infiltrat inflamator mixt lobular (5-7).

Pot fi prezente și alte elemente histologice: inflamația portală, corpi Mallory-Denk, corpi apoptotici, steatoza microveziculară sau megamitocondriile. Aceste elemente, deși prezente uneori, nu sunt necesare pentru diagnostic; fibroza perisinusoidală este, de asemenea, frecventă, dar nu este un criteriu diagnostic (Figura 1). Principala limită a biopsiei hepatice este eroarea de recoltare (eșantionare), care poate duce atât la subestimare, cât și la supraevaluarea severității bolii. De asemenea, este o investigație scumpă, necesită expertiză pentru interpretare și are risc mic, dar potențial, de morbiditate și chiar mortalitate. Biopsia hepatică poate oferi informații prognostice și, mai ales, poate exclude alte afecțiuni hepatice concomitente.

SCORURI BIOPTICE ÎN NAFLD

Scorurile combinate sunt utilizate pentru evaluarea biopsiei hepatice. Unul dintre acestea este scorul activității NAFLD (NAS). Acesta folosește o scală de 0-8 puncte pentru a cuantifica steatoza (0-3), inflamația lo-

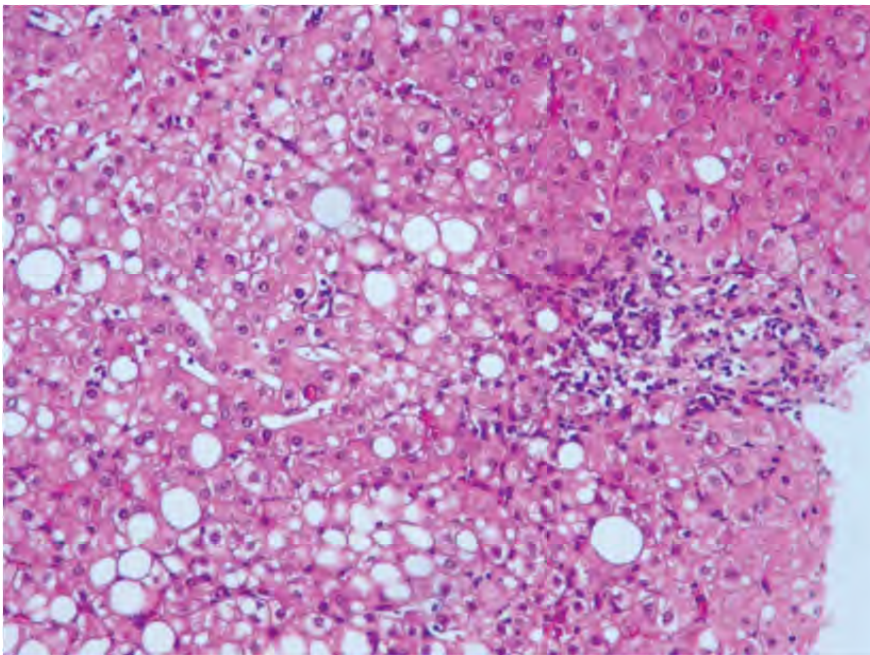


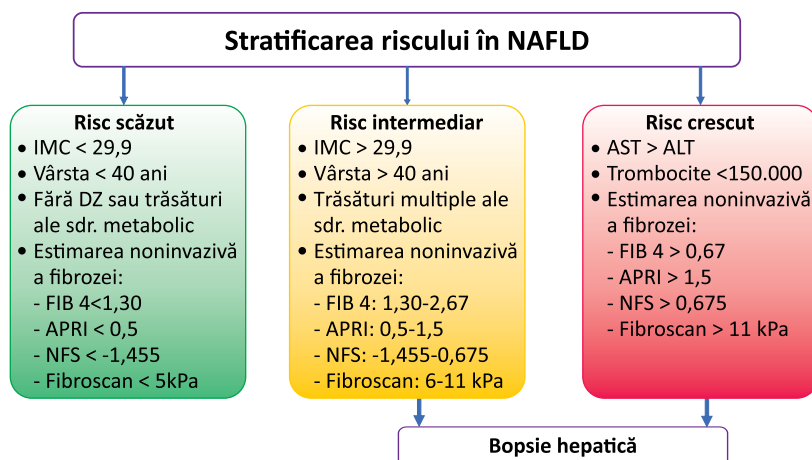
FIGURA 1. Modificări histologice în steatohepatita nonalcoolică

bulară și/sau portală (0-3) și balonizarea celulară (0-2). Fibroza este stadializată separat pe o scală de 0-4 puncte, F3 fiind fibroza în punți, iar F4 ciroza. Limitele constau într-un scor imprecis pentru balonizare și absența scorificării fibrozei (8) Grupul European FLIP (Fatty Liver Inhibition of Progression) a propus un nou algoritm și un sistem alternativ de scorificare, care include și scorul fibrozei - SAF (steatoza, activitate și fibroza) (7).

- *infiltratul inflamator* limfo-monocitar este periportal (dreapta, în zona centrală)
- *necroza hepatocitară*: corpi acidofili Councilman sau condensare eozinofilică citoplasmatică;
- *steatoza micro și macroveziculară / balonizarea hepatocitelor* care poate fi reversibilă

- *fibroza* este incipientă la nivelul membranei bazale a capilarelor sinusoide și a canaliculelor biliare
- *fenomenul de regenerare* sau aspectul în rozetă

Deși biopsia hepatică este până în prezent singura metodă ce distinge steatoza simplă de steatohepatită, rolul său în practica clinică este controversat: NASH este prezentă la un număr mic de pacienți (20%) în comparație cu proporția mare a pacienților cu steatoză simplă (80%). De asemenea, o altă limită pentru necesitatea efectuării biopsiei hepatice este absența până în prezent a unei terapii farmacologice aprobate de FDA. Indicațiile biopsiei hepatice la pacienții cu NAFLD, după Asociația Americană pentru Studiul Ficatului sunt:



IMC – Indice de masă corporală FIB4 – Scor noninvaziv de fibroză (Fibrosis – 4 Score)
 APRI – Scor noninvaziv de fibroză NFS – Scor noninvaziv de fibroză (NAFLD Fibrosis Score)

FIGURA 2. Stratificarea riscului pacienților cu NAFLD – locul biopsiei hepatice

- pacienții cu risc crescut pentru NASH și fibroză avansată
- la pacienți cu sindrom metabolic: obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabetul zaharat (risc crescut de NASH și fibroză avansată)
- pacienții la care metodele neinvazive de fibroză (scoruri: NFS, FIB 4, FibroScan) nu pot identifica gradul fibrozei hepatice sau estimează un risc crescut pentru fibroza avansată
- pacienți cu trăsături clinice caracteristice NAFLD dar și cu factori de risc pentru alte afecțiuni hepatice (autoimună, hemocromatoza etc.); confirmarea sau excluderea afecțiunilor hepatice concomitente necesită biopsie hepatică (9).

Un algoritm util folosit pentru managementul pacienților cu NAFLD, care stabilește rolul biopsiei hepatice, este prezentat în figura 2.

Trebuie menționat faptul că, în prezent, biopsia hepatică mai are ca rol important selecția pacienților cu NASH (numai dovedită biptic) care vor fi introduși în trialuri clinice randomizate pentru a primi tratament după ce noile medicamente vor primi licența de administrare. Scopul acestor studii este includerea acelor pacienți cu NAFLD, cu risc crescut de progresie a bolii și a morbidității și mortalității hepatice. Acești factori sunt definiți de prezența și severitatea fibrozei hepatice.

În concluzie, la întrebarea dacă biopsia hepatică, o metodă invazivă cu risc mic, dar potențial de morbiditate și mortalitate, poate fi înlocuită pentru diagnosticul și monitorizarea pacienții cu NAFLD, răspunsul este că încă

nu, pentru că niciun biomarker sau metodă imagistică nu pot diagnostica steatohepatita, dar, în prezent, prin folosirea metodele neinvazive care identifică pacienți cu probabilitate mare a fibrozei hepatice, procentul pacienților cu NAFLD selecționați pentru biopsie hepatică se va reduce semnificativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913.
2. Loomba R, Chalasani N. The hierarchical model of NAFLD: Prognostic significance of histologic features in NASH, *Gastroenterol*, 2015.
3. Myers R.P Pomier-Layrargues G et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients, *Hepatology*, January 2012.
4. Poynard T, Munteanu M Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: Proof of concept and first application in a large population. *Journal of Hepatology* 2013.
5. Kleiner DE, Brunt EM. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3-13.
6. Kleiner DE, Brunt EM et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 41:1313-1321.
7. Bedossa P FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-575.
8. Brunt E, Kleiner DE, et al The NAS and The Histopathologic Diagnosis in NAFLD: Distinct Clinicopathologic Meanings, *Hepatology* 2011, Mar 53(3), 810-820.
9. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Guidance, *Hepatology*, 2018.
10. Rinella M, Sanyal A. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr;13(4):196-205.