

SCREENING POPULAȚIONAL LA PERSOANELE CU RISC PENTRU BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

Population screening in people at risk for non-alcoholic fatty liver disease

Ciprian BRISC, Luiza DEMIAN, Cristina BRISC, Mihai MUNTEANU

Facultatea de Medicină și Farmacie, Universitatea din Oradea

Ficatul gras nonalcoolic (FGNA) este la ora actuală cea mai răspândită boală de ficat în țările dezvoltate [1]. Reprezintă spectrul afecțiunilor hepatice care constau în steatoză hepatică simplă (infiltrarea grasă a peste 5% dintre hepatocite), steatohepatită nonalcoolică (injurie hepatocitară constând în steatoză, necroză focală și inflamație – SHNA), cu evoluție spre fibroză și ciroză, în absența consumului cronic exagerat de alcool (sub 20 g alcool pur/zi pentru femei și sub 30 g alcool pur/zi pentru bărbați) [2].

Prevalența FGNA raportată variază mult, dependentă fiind, printre altele, de zona geografică și de metoda de diagnostic folosită. Astfel, în Europa, folosind ca metodă de diagnostic ultrasonografia abdominală, prevalența în populația generală este de 20-30%, iar în SUA, folosind puncția biopsie hepatică ca metodă de diagnostic, prevalența este de 27-38% [3]. Există date în literatură care raportează prevalență de până la 51%, folosind biopsia hepatică (potențiali donatori de ficat pentru transplant hepatic) [4]. În ceea ce privește subgrupul de pacienți cu FGNA care au SHNA, acesta este estimat a fi 3-16% în Europa și 6-15% în USA [3]. Există însă studii care raportează o prevalență crescută a SHNA printre pacienții cu FGNA, de până la 30% pentru populația nord-americană, cifre explicabile prin metoda de diagnostic folosită în aceste studii (puncția biopsie hepatică), care se traduce prin selecția riguroasă a lotului de studiu [5]. Acesta este grupul de pacienți care sunt considerați ca având un risc înalt, legat atât de progresia hepatopatiei, cât și de comorbiditățile asociate suferinței hepatice [6]. Incidența FGNA este,

de asemenea, variabilă, ținând cont de factorii de risc specifici fiecărei zone geografice. Astfel, incidența pare să fie între 28 și 52 cazuri la 100.000 persoane [5].

Supraviețuirea pacienților cu FGNA față de populația generală nu este diferită, în situația în care este prezentă doar steatoza hepatică simplă [7]. Pacienții cu SHNA însă prezintă mortalitate crescută față de populația generală, iar principalele cauze de mortalitate sunt reprezentate de boala cardiovasculară, afecțiunile maligne și abia apoi afecțiunile legate de evoluția hepatopatiei [7]. Severitatea fibrozei (stadiul 3 și 4) pare să prezică cel mai fidel evoluția nefavorabilă a pacienților cu SHNA [7].

FGNA ȘI FACTORII DE RISC METABOLICI

FGNA este asociată cu prezența factorilor de risc metabolici și cu componente ale sindromului metabolic (MS), cum ar fi obezitatea abdominală, insulino-rezistența, dislipidemia, intoleranța la glucoză sau diabetul zaharat de tip 2 (DZ) [8]. Această asociere, în special ca urmare a identificării insulino-rezistenței ca mecanism patogenetic central comun, a făcut ca FGNA să fie considerată manifestarea hepatică a sindromului metabolic (SM) [9]. Dintre componentele SM, asocierile majore ale FGNA sunt cu obezitatea și cu DZ, în rândul acestor afecțiuni prevalența FGNA fiind de 70-90% [1]. FGNA reprezintă un risc suplimentar atât pentru pacienții diagnosticați deja cu DZ și obezitate, cât și pentru cei cu FGNA, dar fără DZ și obezitate. În ceea ce privește pacienții cu FGNA și DZ, aceștia au un risc suplimentar de a dezvolta SHNA, și, mai depar-

te, fibroză avansată, ciroză hepatică, iar, mai puțin frecvent, chiar hepatocarcinom în absența cirozei hepatice [3], boală cronică de rinichi și retinopatie [9]. Pacienții cu FGNA au un risc crescut de a dezvolta în timp DZ, risc mai exprimat în rândul pacienților cu SHNA [10].

Prevalența obezității la pacienții cu FGNA și cei cu SHNA este de 51%, respectiv 81%, cu mici diferențe în ceea ce privește distribuția geografică [5]. Ținând cont de prevalența în creștere a obezității pe plan mondial, este de așteptat ca și prevalența FGNA să o urmeze în viitorul apropiat [5]. Dislipidemia la pacienți cu FGNA are o prevalență mai crescută decât la cei fără FGNA, fiind identificată la 69% dintre pacienții cu FGNA și la 72% dintre cei cu SHNA [5]. Hipertrigliceridemia în rândul celor cu FGNA este identificată mai frecvent decât în populația generală, prevalența ei fiind de 40%, respectiv 83% în rândul celor cu FGNA, respectiv SHNA [5]. Prevalența hipertensiunii arteriale este, de asemenea, crescută față de populația generală, fiind de 39% în rândul celor cu FGNA și de 67% printre cei cu SHNA [5]. Această aglomerare de factori de risc metabolici la pacienții cu FGNA și SHNA sugerează că ne aflăm în fața unei patologii multisistemice. De asemenea, se constată multidisciplinaritatea cu care trebuie abordată supravegherea pacienților cu FGNA, precum și multitudinea de abordări terapeutice la care implică prezența unui diagnostic de

FGNA. De asemenea, este importantă identificarea pacienților cu SHNA din rândul celor cu FGNA, ținând cont că aceasta este categoria de pacienți la care hepatopatia va progresa și la care există riscul cel mai crescut de complicații.

METODE DE DIAGNOSTIC

Ținând cont că simptomatologia și semnele afecțiunii sunt nespecifică, anamneza și examenul clinic au valoare limitată în diagnosticul FGNA [11]. Importanța acestora este dată de identificarea celorlalți factori de risc prezenți care să impună continuarea bilanțului diagnostic în vederea identificării FGNA și a SHNA. Demersurile diagnostice trebuie orientate în așa măsură încât să poată identifica rapi și fără echivoc pacienții cu SHNA dintre cei cu FGNA, deoarece acest grup de pacienți este predispus complicațiilor.

Determinările biologice ale transaminazelor au sensibilitate și specificitate scăzută, uneori putând fi detectată o creștere ușoară [12]. Aceasta tendință a transaminazelor, de a fi în limite normale, se păstrează chiar și atunci când sunt lua-

te, ca limită superioară, valori mai scăzute decât cele folosite în mod curent [13].

Tehnicile imagistice ce pot fi folosite pentru diagnosticul FGNA sunt ecografia abdominală, computer tomografia abdominală, rezonanța magnetică abdominală și spectroscopia prin rezonanță magnetică. Sensibilitatea și specificitatea acestor metode în depistarea steatozei hepatice este ridicată, depășind 90% [14]. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, ecografia abdominală este investigația de preferat, datorită accesibilității crescute, prețului scăzut și siguranței metodei. Dezavantajele metodei ecografice pot fi considerate minore și constau în faptul că este operator dependentă și poate deveni dificilă la pacienții cu obezitate abdominală, situație în care se poate observa o scădere a sensibilității și specificității metodei [14]. Un alt dezavantaj al tehnicii ecografice poate fi reprezentat de modificări ce țin de fizica ultrasunetelor, existând situații când, din cauza steatozei exprimate, nu poate fi vizualizată întreaga suprafață hepatică [2].

Dacă diagnosticul steatozei hepatice nu pune, de cele mai multe ori, probleme, nu la fel putem afirma când vine vorba de diagnosticul SHNA. Această distincție între steatoza simplă și SHNA este, așa cum menționat mai sus, deosebit de importantă, deoarece implică, în cazul SHNA, abordare diagnostică și terapeutică diferită. O serie de explorări imagistice (rezonanță magnetică prin difuziune ponderată, elastografie prin rezonanță magnetică, elastografie tranzitorie, computer tomografie de perfuzie) au fost folosite pentru a distinge între steatoza simplă și SHNA. Rezultatele preliminarilor necesită însă confirmare prin studii ulterioare [15]. Diferiți biomarkeri sanguini sunt folosiți pentru a încerca să se facă distincția între steatoza simplă și SHNA. NashTest (BioPredictive, Paris, Franța) este unul dintre testele ce încearcă diagnosticul neinvaziv al SHNA. Este compus dintr-o serie de parametri biologici și antropometrici, cu rezultate satisfăcătoare [15]. Concentrația serică a citokeratinei 18 (CK-18), care este un martor al apoptozei, este o altă determinare sanguină validată pentru diferențierea între steatoza simplă și SHNA, cu rezultate ale studiilor ce sunt promițătoare [15]. PBH rămâne standardul de aur pentru diagnosticul SHNA. Există unele dezavantaje, care constau în faptul că este o investigație invazivă, chiar dacă poartă un grad scăzut de morbiditate și un risc foarte scăzut de mortalitate, respectiv presupune un cost ridicat [16]. PBH ar trebui avută în vedere la pacienții considerați a avea risc crescut pentru SHNA și fibroză avansată, în special pentru că la momentul actual există tendința de a limita efectuarea PBH, care rămâne, totuși, o explorare extrem de importantă în algoritmul de diagnos-

tic al FGNA [16].

Marea provocare constă în evaluarea neinvazivă a severității afecțiunii hepatice, evaluare neinvazivă ce vizează în primul rând fibroza. Această evaluare neinvazivă poate fi făcută cu ajutorul metodelor imagistice sau al biomarkerilor sangvini. Elastografia tranzitorie (Fibroscan) are unele avantaje în evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice: timp procedural scurt, rezultate imediate, posibilitatea de a fi efectuată la patul bolnavului și în ambulatoriu [15]. Există unele limitări la pacienții cu FGNA, motiv pentru care a fost dezvoltat transductorul XL, pentru pacienții obezi [15]. Există și alte tehnici imagistice de evaluare a fibrozei hepatice, cum ar fi tehnica ARFI (acoustic radiation force impulse), elastografie prin rezonanță magnetică 3D, elastografie "sharewave", care își așteaptă, de asemenea, validarea pentru caracterizarea exactă a FGNA [15]. Pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei există o serie de scoruri, care se sprijină pe diferiți parametri clinici și de laborator. Acestea sunt scorul de fibroza NAFLD, scorul BARD, scorul FIB-4, FibroMeter NAFLD, Hepascore, scorul APRI, scorul ELF. Ele sunt folosite, mai degrabă, pentru a identifica pacienții cu risc scăzut de a prezenta fibroză avansată și la care PBH ar putea fi evitată [15]. Totodată, combinarea acestor scoruri poate fi utilă, având rezultate promițătoare, cu scopul de a identifica pacienților susceptibili a avea fibroză avansată și la care efectuarea PBH ar fi de maximă utilitate [17].

Testarea genetică rămâne încă în arealul cercetării, dar au fost identificate mutații care predispun la evoluție mai severă (în ce privește fibroza) și la prognostic mai rezervat (evoluția către boli cardiovasculare), în cazul pacienților cu mutații pe gena PNPLA3 și TM6SF2 [18].

CONCLUZII

FGNA pare să devină o problemă de sănătate publică, dată fiind prevalența în creștere a obezității și DZ, principalii factor de risc pentru dezvoltarea FGNA. Se pune problema dacă sistemul de sănătate ar putea face față unui screening populațional pentru identificarea pacienților cu FGNA în rândul populației generale. Și dacă ar putea susține un asemenea test, rămâne discutabilă metoda de diagnostic cea mai potrivită pentru identificarea FGNA. Sau, poate, în rândul celor cu FGNA, prezența factorilor de risc ar putea să ducă la selectarea unui grup de pacienți asupra cărora să fie aplicată supravegherea activă, în vederea depistării progresiei bolii. Câtă vreme resursele terapeutice pe care le avem la dispoziție sunt limitate, rămâne întrebarea dacă tot acest efort merită efectuat, dat fiind că ne putem trezi asistând pacienții,

câtă vreme boala progresează. Rolul cel mai important revine programelor de sănătate publică, cu scopul de a livra educație alimentară și conștientizare, astfel încât populația să adere la un stil de viață sănătos, reprezentat atât de regimul alimentar, cât și de efort fizic regulat.

BIBLIOGRAFIE

1. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363(14):1341-1350.
2. Caldwell HS, Argo CK. Non-alcoholic fatty liver disease and nutrition. In *Sherlock's disease of the liver and biliary system*. 12th Edition. Oxford. *Wiley-Blackwell* 2011: 546-567.
3. Munteanu M, Mircea PA. From NAFLD to cardiovascular disease. Is it (still) the metabolic syndrome? *Clujl Med* 2014;87(2):80-86.
4. Lee JY, Kim KM, Lee SG et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-44.
5. Younusi ZM, Aaron BK, Abdelatif et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44.
7. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;1547-1555.
8. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S104-112.
9. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330-344.
10. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865- 873.
11. Caldwell HS, Argo CK. Non-alcoholic fatty liver disease and nutrition. In *Sherlock's disease of the liver and biliary system*. 12th Edition. Oxford. *Wiley-Blackwell* 2011:546-567.
12. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015;239(1): 192-202.
13. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol* 2013;5(3):211-218.
14. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):837-858.
15. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(11):666-675.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline of the American gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142(7):1592-609.
17. Inadomi C, Takahashi H, Ogawa Y et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis (ELF) test and combination of ELF and noninvasive tests for the diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2020.
18. Anstee Q, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:645-655.