

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABEȘ”
DIN TIMISOARA**

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul VII – Medicină Internă II

LAZĂR I. ALIN



TEZĂ DE DOCTORAT

**DINAMICA FIBROZEI
ÎN HEPATOPATIILE CRONICE**

– R E Z U M A T –

Conducător de doctorat:

PROF. DR. ȘIRLI ROXANA LUCIA DENISA

Timișoara

2024

Hepatopatiile cronice difuze (chronic liver disease - CLD) reprezintă o cauză importantă de deces în rândul omenirii, chiar dacă sunt disponibile noi tratamente antivirale în cazul virusului hepatitei C (VHC) care pot induce un răspuns viral susținut în câteva săptămâni, precum și tratamentul antiviral pentru virusul hepatitei B (VHB) care, într-adevăr, nu vindecă boala, dar este capabil să mențină aviremia, sau, cel puțin, o încărcătură virală scăzută stabilă. Pe langa abuzul de alcool, o cauza emergenta recunoscuta a CLD este steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD) datorita creșterii cazurilor de diabet zaharat de tip 2, sindrom metabolic si obezitate. Leziunile hepatice continue provoacă o serie de reacții inflamatorii, care contribuie la progresia către fibroză hepatică și ciroză. Prin urmare, a fost necesar să se dezvolte noi instrumente pentru diagnostic, precum și pentru monitorizarea rigidității hepatice ca marker al fibrozei la pacienții cu CLD.

Complicațiile fibrozei hepatice pot fi grave, hepatocarcinomul (HCC) dezvoltându-se pe un fond fibrotic sau cirotic în peste 80 % din cazuri; astfel, ciroza hepatică este un factor de risc pentru HCC, care reprezintă a cincea cea mai frecventă tumoră solidă și a doua cauză de mortalitate legată de cancer. Mai mult, modificările structurale și funcționale din cadrul cirozei hepatice provoacă hipertensiune portală. Alte consecințe clinice importante cauzate de hipertensiunea portală includ ascita, sângerarea variceală, encefalopatia hepatică și insuficiența renală. Hipertensiunea portală este asociată cu o creștere suplimentară a rigidității hepatice.

Utilizarea pe scară largă a elastografiei impulsionale (Vibration-Controlled Transient Elastography - VCTE) pentru măsurarea rigidității hepatice (MRH) ca marker al fibrozei, reprezintă o schimbare semnificativă în evaluarea bolii hepatice, oferind comoditatea măsurărilor repetitive a rigidității la pacienții sevrăți și în timpul terapiei antivirale.

Scopul acestei cercetări este acela de a analiza utilitatea VCTE în evaluarea dinamicii rigidității hepatice ca marker al fibrozei în anumite hepatopatii cronice, precum și utilitatea VCTE și Controlled Attenuation Parameter (CAP) ca metodă de referință în sisteme mai noi pentru evaluarea rigidității hepatice (RH) și cuantificarea steatozei hepatice.

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Epidemiologia hepatopatiilor cronice în Romania

Hepatopatiile cronice au o gamă largă de cauze, inclusiv toxine, consumul de alcool pe termen lung, infecții, tulburări autoimune și genetice sau metabolice. HBV, HCV, MASLD și boala alcoolică hepatică (BAH) sunt cele mai des implicate în etiologie, cu toate acestea rolul hepatitei virale, MASLD și BAH în ordinea etiologiei a CLD se schimbă rapid.

În România, s-a stabilit o prevalență a ratei de 4,4 și 27% pentru HBsAg și respectiv anticorpii anti-HBc, reprezentând o cifră ridicată pe întreg teritoriul Uniunii Europene. De asemenea, un studiu realizat în 2020 arată o prevalență de 1,93% a infecției cu VHC în România la populația adultă, cu diferențe între zonele de dezvoltare. Într-un studiu românesc ce a inclus 3005 pacienți internați fără afecțiuni hepatice cunoscute, frecvența MASLD a fost de 20%, comparabilă cu populația generală europeană.

Capitolul 2. EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

Evaluarea fibrozei hepatice se realizează prin două metode: metode invazive (biopsia hepatică) și neinvazive (elastografia și teste biologice)

Biopsia hepatică

Biopsia hepatică reprezintă încă standardul de aur pentru evaluarea activității necroinflamatorii, steatozei și a fibrozei în bolile hepatice cronice. Cu toate acestea, biopsia hepatică este o metodă invazivă și poate avea complicații precum durerea sau sângerarea (0,3%). Având în vedere că în condițiile actuale biopsia se efectuează sub ghidaj ecografic, riscul de perforație de organ este minim. Decesul după procedură a fost raportat în 0,01% din cazuri. Alte dezavantaje: variabilitatea intra și interobservator, variabilitatea fragmentului: o probă de ficat este adecvată pentru investigația patologică dacă este mai lungă de 25 mm și are mai mult de opt sau unsprezece spații porte.

Metode non-invazive

Testele non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice au devenit mai populare în practica clinică deoarece evită multiple dezavantaje ale biopsiei hepatice. Metodele neinvazive sunt clasificate în două tipuri: teste biologice (biomarkeri) și elastografia, care evaluează proprietățile fizice ale țesutului hepatic.

Există două tipuri de metode de elastografie: bazată pe ultrasunete (US) și elastografia prin rezonanță magnetică (MRE).

Elastografie bazată pe ultrasunete

Elastografia s-a dovedit a fi un instrument valoros în diagnosticul și monitorizarea multiplelor afecțiuni medicale, în special în domeniul afecțiunilor hepatice cronice, dar și în patologia tiroidiană, mamară, prostatică. În ceea ce privește CLD, elastografia bazată pe ultrasunete evaluează rigiditatea ficatului ca marker al fibrozei.

Metodele elastografice bazate pe ultrasunete fi clasificate în două mari categorii:

1. Shear wave elastography (SWE): Elastografia impulsională (VCTE), tehnici SWE bazate pe ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) – toate utilizate pe scară largă pentru evaluarea fibrozei în CLD
2. Tehnici de tip strain: Strain elastography – mult mai puțin utilizate pentru evaluarea fibrozei hepatice

Elastografia impulsională (VCTE)

VCTE reprezintă cea mai consacrată metodă elastografică utilizată pentru stadializarea fibrozei în bolile hepatice cronice, care a fost dezvoltată la începutul anilor 2000. Rigiditatea ficatului este măsurată cu dispozitivul FibroScan™ (EchoSens, Paris, Franța), dispozitivul include o sondă echipată cu un vibrator și un transducer ultrasonic cu un singur element. Rezultatul examinării este exprimat în kPa ce variază de la 2,5 la 75 kPa și reprezintă mediana a 10 măsurători. Următoarele criterii sunt utilizate pentru a valida măsurătorile: cel puțin zece lovituri valide și un interval interquartil (IQR) mai mic de 30% din valoarea medie a măsurării rigidității hepatice (MRH). MRH neinterpretabilă definită ca mai puțin de 10 lovituri valide, cu un IQR > 30% și MRH nedeterminabil se definește ca zero lovituri valide.

Ca avantaje, VCTE este o metodă simplă, ușor de învățat, care poate fi efectuată la patul pacientului cu reproductibilitate bună, performanță ridicată pentru ciroză (AUROC >0,9) și valoare prognostică bună în ciroza compensată. Ca orice metodă, VCTE are și dezavantaje: necesită un dispozitiv dedicat, este operator-dependentă, regiunea de interes (ROI) nu poate fi selectată, nu poate fi efectuată la pacienții cu ascită perihepatică, supraestimează severitatea fibrozei la pacienții cu hepatită acută, ficat de stază, colestază intrahepatică, consum excesiv de alcool.

Tehnici SWE bazate pe ARFI

În aceste tehnici, pulsul care deformează țesutul este un impuls de ultrasunete centrat la o anumită adâncime, generând unde de forfecare care se îndepărtează de zona de aplicare. În funcție de tehnica de măsurare a vitezei acestor unde de forfecare, tehnicile SWE bazate pe ARFI sunt: point-SWE (p-SWE); pulsul acustic este centrat într-un punct în care viteza undei de forfecare este măsurată într-un ROI, dând o valoare în m/s care poate fi convertită în kPa; și 2D-SWE și 3D-SWE, în care stimularea tisulară este efectuată în mai multe puncte și viteza undei de forfecare este măsurată într-o zonă mai mare. Acest tip de elastografie a devenit posibil odată cu progresele tehnice, rezultatul evaluării fiind o valoare numerică (fie în m/s, fie în kPa), dar și o elastogramă (o hartă bazată pe culori).

Cel mai mare avantaj pe care îl oferă 2D-SWE este că evaluează o zonă mai mare a ficatului (până la 10 cm²). De obicei, țesutul mai dur este reprezentat în roșu și țesutul mai moale în albastru. Este necesară o pregătire minimă în ecografie abdominală (> 300 de examinări) pentru a putea obține elastograme bune. Raportul IQR/M <30% și adâncimea de măsurare < 5–6 cm sunt recomandate ca și criterii de calitate.

Elastografia de tip strain (SE): această metodă depinde de claritatea imaginii în modul B, pentru evaluarea indicelui de fibroză hepatică (metoda analitică standard actuală a SE) sunt necesare nouă caracteristici: media și deviația standard a valorii relative de deformare, complexitatea zonei albastre în ROI, asimetrie, măsura de direcționare, entropie, momentul de diferență inversă, momentul secund unghiular. Limitări: în timp ce activitatea inimii este cel mai des folosit stimul pentru deformarea țesutului hepatic, un puls slab ar putea avea un impact negativ asupra calității imaginii SE. SE este utilă pentru evaluarea pacienților cu ascită și spațiu intercostal îngust, deși poate fi dificil de obținut imagini de calitate la indivizii obezi. Experiența operatorului poate influența rezultatele, este necesar evitarea artefactele.

Elastografie prin rezonanță magnetică (MRE)

MRE reprezintă o metodă neinvazivă nouă și avansată de evaluare a fibrozei hepatice, poate fi integrată într-un sistem standard de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) cu modificări minore hardware și software, s-a dovedit a fi fiabilă pentru detectarea și stadializarea fibrozei hepatice cauzate de hepatopatii cronice, cu aplicabilitate mai mare decât alte metode (ascita, interpunerea hepatodiafragmatică a anselor intestinale și obezitatea). Limitele metodei: calitatea imaginii RMN poate fi prea scăzută în supraîncărcarea cu fier a țesutului hepatic, în boli precum hemocromatoza sau hemosideroza, este o metodă consumatoare de timp și costisitoare.

Markeri biologici pentru fibroză

O altă metodă neinvazivă de evaluare a rigidității hepatice este reprezentată de testele biologice, markeri, atât patentati (testul FibroTest®, FibroMeter, Hepascore™ și ELFTM) cât și nepatentați, precum FIB-4 și indicele Forns', care au o acuratețe adecvată în diagnosticul fibrozei hepatice avansate. Avantajele markerilor serici: reproductibilitate bună, aplicabilitate 95%, validitate bună, se pot efectua în ambulatoriu, valori prognostice bune pentru fibroză severă/ciroză în unele etiologii ale CLD. Dezavantajele markerilor serici: hepatic nespecifici, costisitori (patentați), performanța nu este la fel de bună ca în VCTE în diagnosticul de ciroză hepatică, rezultate fals pozitive.

Capitolul 3. EVALUAREA STEATOZEI HEPATICE

Importanța evaluării steatozei hepatice nu se datorează numai faptului că MASLD este o CLD comună, ci și faptului că steatoza este frecvent asociată cu alte afecțiuni de tip hepatopatii cronice, inclusiv VHC, iar steatoza metabolică, mai degrabă decât steatoza virală, duce la o rată scăzută de răspuns la tratamentele antivirale.

Cuantificarea steatozei hepatice folosind tehnici bazate pe ultrasunete

Ecografia abdominală convențională

Ecografia abdominală convențională este o tehnică simplă, folosită de un timp îndelungat, disponibilă în tot mai multe centre medicale și are costuri reduse. Semnele ecografice tipice pentru steatoza hepatică sunt „ficatul alb” cu „atenuarea posterioară”, de asemenea, semnul “vessel blurring”. În condiții normale, ficatul și rinichiul drept au aceeași ecogenitate, prin urmare raportul rinichi/ficat poate oferi o evaluare mai precisă a steatozei hepatice.

Metodele cu ultrasunete semi-cantitative sunt reprezentate de: indicele hepatorenal, scorul Hamaguchi și US-FLI.

Tehnici cantitative bazate pe ultrasunete

Există două metode principale de evaluare a steatozei hepatice folosind coeficientul de atenuare: CAP utilizând ultrasunete în modul A și imagistica de atenuare ghidată cu ultrasunete în modul B.

Controlled Attenuation Parameter (CAP)

CAP este inclusă în dispozitivul Fibroscan din 2010, reprezentând un parametru fizic destinat evaluării steatozei hepatice folosind efectele steatozei asupra propagării ultrasunetelor. CAP este măsurat după aceleași criterii și pe aceleași semnale utilizate pentru MRH, rezultatele sunt afișate simultan și sunt exprimate în dB/m, variind de la 100 la 400 dB/m.

Imagistica de atenuare ghidată cu ultrasunete în modul B

În ultimul timp, în ecografe sunt implementate tot mai multe instrumente software pentru evaluarea atenuării ultrasunetelor folosind modulul B. Dintre acestea, merită menționate: ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP) - General Electric, attenuation imaging (ATI) - Canon, Attenuation (ATT) - Fujifilm, tissue attenuation imaging (TAI) -

Samsung, attenuation coefficient (AC) - Siemens, liver fat quantification (LFQ) - Philips, ultrasound attenuation parameter (UAP) – FibroTouch.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING PROTON DENSITY FAT FRACTION (MRI-PDFF)

Imagistica prin rezonanță magnetică cuantifică steatoza hepatică prin măsurarea fracțiunii grăsimii densității protonilor (PDFF). PDFF este raportul dintre protonii atașați grăsimii împărțit la totalul de protoni din ficat, așa cum se arată în RMN. Rezultatele sunt în procente, variind de la 0 la 100 la sută. Ca un dezavantaj, RMN-ul nu poate fi folosit des pentru screening-ul și urmărirea steatozei hepatice, din cauza disponibilității sale limitate și cost-eficiență scăzut. Având în vedere frecvența în creștere a MASLD, este necesar un instrument de diagnostic non-invaziv mai disponibil și mai rentabil pentru evaluarea steatozei hepatice.

PARTEA SPECIALĂ

Obiectivele cheie ale studiilor din componența acestei teze au fost evaluarea dinamicii rigidității hepatice în hepatopatiile ca un marker al fibrozei și cuantificarea steatozei hepatice folosind noi tehnici de elastografie.

Capitolul 4. OBIECTIVE GENERALE

- (1) Evaluarea modificărilor dinamice ale rigidității hepatice ca marker al fibrozei măsurate prin VCTE la pacienții cu hepatită cronică B supuși terapiei NUC
- (2) Evaluarea fiabilității și semnificației VCTE în mediile clinice reale.
- (3) Stabilirea utilității măsurătorilor 2D-SWE obținute folosind o nouă tehnică, folosind VCTE cu parametru de atenuare controlată (CAP) ca metodă de referință
- (4) Determinarea utilității unui nou sistem de cuantificare a steatozei hepatice - Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP)

Capitolul 5. MATERIALE ȘI METODE

Subiecți

Înainte de a participa la cercetare, toate persoanele au semnat consimțământul pentru participarea la MRH, precum și la evaluare ecografică și recoltarea probelor biologice. Criteriile de includere și excludere au fost personalizate în funcție de obiectivele fiecărui studiu. Această cercetare a fost efectuată în conformitate cu cea mai recentă ediție a Declarației Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki și a fost aprobată de comitetul local de etică.

Ecografia abdominală

Înainte de măsurarea rigidității hepatice, subiecții au fost evaluați prin ecografie abdominală, evaluarea ficatului făcându-se inițial prin abord subcostal și ulterior prin abord intercostal, observându-se semnele care ar putea afecta MRH: existența leziunilor hepatice, obstrucție biliară și/ sau ascită; precum și prezența steatozei.

Clasificarea steatozei hepatice poate fi efectuată folosind un sistem de gradare calitativă: Grad 1: creștere minoră a ecourilor fine cu vizualizarea normală a diafragmei și a limitelor vasculare intrahepatice; Gradul 2: creștere moderată difuză a ecourilor fine cu vizualizarea ușor afectată a diafragmei și a vaselor intrahepatice și gradul 3: creștere marcată a ecourilor fine cu vizualizare slabă sau inexistentă a diafragmei, a limitelor vaselor intrahepatice și a porțiunii posterioare a lobul drept al ficatului.

Elastografie impulsională (VCTE) și Controlled Attenuation Parameter (CAP)

VCTE (EchoSens®, Paris, Franța) cu sau fără CAP reprezintă metoda de referință elastografică în această cercetare. Toți pacienții au fost evaluați în repaus alimentar timp de cel puțin patru ore, în decubit dorsal, cu brațul drept sub cap, în abducție maximă, utilizând un abord intercostal la nivelul lobului drept al ficatului. Operatorul utilizează, în funcție de indicele de masă corporală (IMC), sonda M sau XL, imagini ultrasonografice în modul M și în modul A pentru a identifica ficatul și inițiază măsurarea la apăsarea butonului dedicat.

Se determină 10 valori exprimate în kPa într-un interval cuprins între 2,5-75 kPa (pentru VCTE) și dB/m (pentru CAP) într-un interval între 100 și 400 dB/m. Criteriul de fiabilitate pentru valoarea mediană a celor 10 măsurători este un interval intercuartil la raportul median (IQR/M) de $\leq 30\%$. O măsurătoare VCTE nedeterminabilă a fost definită dacă nu s-a obținut o valoare validă după cel puțin 10 lovituri, iar o măsurare a fost considerată interpretabilă dacă s-au putut obține mai puțin de 10 lovituri valide și/sau $IQR/M \geq 30\%$.

2D-SWE cu Attenuation Imaging (ATI)

Examinările ecografice și măsurătorile rigidității hepatice au fost efectuate folosind sistemul Canon Aplio i800 cu sonda Multi-Frequency Slim Face Convex PVI-475BX (i8CX1) 4 MHz, pacientul fiind nemâncat de cel puțin 4 ore, poziționat în decubit dorsal, cu brațul drept în spatele capului, în timp ce își ține respirația se fac 5 măsurători (cu $IQR/M \leq 30\%$), rezultatele fiind valorile mediane ale măsurătorilor, exprimate în kPa. Pentru ATI, protocolul de achiziție a fost același ca și pentru SW, măsurătorile interpretabile au fost definite ca valoarea mediană a 5 măsurători cu un $IQR/M < 30\%$ și $R^2 > 0.90$, ROI-ul ATI poziționat chiar sub artefactul portocaliu al capsulei ficatului, valori numerice exprimate în dB/cm/MHz.

Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP)

UGAP evaluează coeficientul de atenuare folosind o fantomă de referință care conține particule de sticlă din materiale de atenuare cunoscute. Utilizează o metodă automată de măsurare pentru a determina și analiza domeniul optim de măsurare. Diafragma este eliminată automat, iar panta este măsurată în intervalul optim pentru a obține un coeficient de atenuare realist. Măsurătorile UGAP au fost realizate cu ajutorul unui aparat cu ultrasunete LOGIQ E10 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, SUA), cu o sondă convexă C1-6-D, pacienții în repaus alimentar se aflau în decubit dorsal, iar în lobul drept al ficatului, într-o zonă omogenă, a fost poziționată o hartă de atenuare bazată pe culori. Măsurătorile UGAP interpretabile au fost definite ca valoarea mediană a 10 măsurători, cu un $IQR/M < 0,30$. Valorile UGAP sunt prezentate în dB/cm/MHz sau dB/m.

Caracteristicile studiilor

În primul studiu, am inclus 87 de subiecți cu hepatită cronică B care au avut până la șapte MRH, evaluați înainte de începerea terapiei și urmăriți în fiecare an în timpul perioadei de urmărire pentru un interval median de 64 de luni (interval 12-108). La evaluarea inițială VCTE, s-au utilizat următoarele valori cut-off: 7,9 kPa pentru F \geq 2, 8,8 kPa pentru F \geq 3 și 11,7 kPa pentru F4.

Criteriile de excludere au fost pacienții cu o urmărire mai mică de 1 an, pacienții cu insuficiență renală cronică, pacienții mai tineri de 18 ani, consumul intens de alcool (consum de etanol mai mult de 210 grame/săptămână la bărbați și 140 grame/săptămână la femei), pacienți cu ascită perihepatică, obstrucție biliară, pacienți cu niveluri crescute ale transaminazelor de peste cinci ori limita superioară a normalului, pacienți cu leziuni hepatice focale, pacienți cu insuficiență cardiacă ce poate provoca congestie hepatică și pacienți cu stimulatoare cardiace.

Al doilea studiu, este un studiu retrospectiv realizat într-o perioadă 2007-2019 și a inclus pacienți care s-au prezentat la centrul nostru pentru măsurători de rigiditate hepatică (MRH). Criterii de excludere: vârsta sub 18 ani, leziuni hepatice focale, obstrucție biliară, ascita perihepatică, gravide, pacienți cu stimulatoare cardiace și abuz recent de alcool. Mai mult, au fost incluși și pacienți cu MRH repetitiv pe parcursul perioadei.

La evaluarea valorilor MRH de-a lungul anilor, au fost investigate separat 3 tipuri de afecțiuni: hepatita virală cronică (HV); boli autoimune (AID) și boli ale ficatului gras (FLD).

Am utilizat valorile cut-off ale meta-analizei Tsochatzis pentru a diferenția stadiile fibrozei hepatice: F2 \geq 7 kPa; F3 \geq 9,5 kPa și F4 \geq 12 kPa.

Al treilea studiu a inclus 112 subiecți cu MRH interpretabile, dintre care 44 subiecți sănătoși și 68 subiecți cu hepatopatii cronice. Pentru subiecții sănătoși criteriile de includere au fost: vârsta mai mare de 18 ani, teste biologice hepatice normale (aspartat aminotransferază, alanin aminotransferază, bilirubină totală, γ -glutamil transpeptidază, fosfatază alcalină) și valori ale RH <7 kPa. Criterii de excludere pentru pacienții cu CLD: vârsta sub 18 ani, aflați sub tratament antiviral, prezența ascitei, leziuni hepatice focale, obstrucție biliară sau/și congestie hepatică de cauză cardiacă. Valorile cut-off VCTE utilizate pentru diferențierea stadiilor de fibroză hepatică: F \geq 1: 7 kPa, F \geq 2: 8,4 kPa și F=4: 13,2 kPa. Pentru diferențierea stadiilor de steatoză hepatică, s-au folosit valorile limită CAP propuse de Eddowes și colab.: S1 (ușoară): 274 dB/m, S2 (moderată): 290 dB/m, S3 (severă): 302 dB/m.

S-a utilizat transducerul convex Multi-Frequency Slim Face PVI-475BX (i8CX1) 4 MHz pentru a evalua RH prin 2D-SWE. Pentru achiziția de Atenuation Imaging (ATI) pacientul se afla în aceeași poziție ca și în evaluarea cu SWE, cu sonda perpendiculară pe suprafața ficatului, ATI ROI a fost situat imediat sub artefactul portocaliu al capsulei hepatice.

Al patrulea studiu a fost compus din 179 de subiecți cu CLD sau subiecți cu ficat sănătos, evaluați prin UGAP, VCTE și CAP în aceeași ședință. Criteriile de includere pentru toți subiecții au fost vârsta peste 18 ani, consimțământul informat semnat. Criteriile de includere pentru subiecții sănătoși au fost: lipsa antecedentelor de hepatopatie cronică,

pacienti negativi pentru hepatita B și/sau C, o examinare cu ultrasunete abdominală normală și valori RH <6,5 kPa.

Următoarele valori cut-off VCTE au fost utilizate pentru a diferenția între stadiile de fibroză hepatică: $F \geq 1$: 7 kPa, $F \geq 3$: 9 kPa și $F=4$: 11,8 kPa. Pentru diferențierea stadiilor de steatoză hepatică s-au folosit valorile limită CAP propuse de producător: S1 (ușoară): 230 dB/m, S2 (moderată): 275 dB/m, S3 (severă): 300 dB/m.

Măsurătorile UGAP au fost efectuate folosind un ecograf LOGIQ E10 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, SUA) cu o sondă cu matrice convexă C1-6-D. Măsurătorile UGAP determinabile sunt definite ca valoarea mediană a 10 măsurători efectuate într-o regiune omogenă a parenchimului hepatic, cu un IQR/M <0,30. Valorile UGAP sunt afișate în dB/cm/MHz sau dB/m.

Capitolul 6. REZULTATE

Studiul 1: Dynamic changes in Liver Stiffness measured by Transient Elastography in patients with chronic hepatitis B undergoing antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues: a 10-year longitudinal study

Răspunsul la tratament, în funcție de nivelurile serice ale viremiei, a fost următorul: din cei 87 de pacienți cu viremie detectabilă inițială, viremie nedetectabilă a fost obținută la 64 de pacienți (73,5%) în primul an, 72 (82,7%) în anul doi și 79 (90,8%) în anul trei.

Pacienții au fost urmăriți un interval mediu de 64 de luni (interval 12-84), valorile medii ale rigidității hepatice au scăzut semnificativ între prima și a doua măsurătoare. Începând cu al doilea an, MRH au rămas stabile per general.

Când cohorta a fost împărțită în 2 sub-cohorte în funcție de evaluarea inițială a rigidității hepatice- ciroză (24 pacienți) vs non-ciroză (63 pacienți), MRH au scăzut semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică după doar un an, 24.6 ± 4.3 kPa față de 13.5 ± 4.2 kPa, $p = 0.007$. La pacienții fără ciroză, scăderea nu a fost semnificativă după un an, 7.31 ± 3.62 vs. 6.80 ± 2.41 , $p = 0.27$.

La analiza încărcăturii virale inițiale, la pacienții cu viremie sub 100.000 UI (38 de pacienți), MRH au scăzut semnificativ după un an de tratament: 13.2 ± 5.2 kPa vs. 8.6 ± 4.4 kPa, $p < 0.0001$; comparativ cu MRH la pacienții cu viremie mai mare (49 de pacienți): 9.7 ± 5.9 kPa vs. 8.4 ± 3.8 kPa, $p = 0.25$.

La pacienții cu valori ale transaminazelor peste limita superioară a normalului (35 de pacienți), MRH au scăzut semnificativ după un an: 13.0 ± 5.8 kPa vs. 9.3 ± 4.3 kPa, $p = 0.02$; iar la pacienții cu valori normale (52 de pacienți) MRH au scăzut, dar fără semnificație statistică, 10.6 ± 9.5 kPa vs. 7.9 ± 3.8 kPa, $p = 0.06$. De asemenea, s-a constatat o corelație puternică și directă la lotul cu valori inițiale mari ale transaminazelor în ceea ce privește scăderea rigidității hepatice și scăderea transaminazelor, $r = 0.81$, $p < 0.0001$.

Studiul 2. The Prevalence of Liver Fibrosis Stages on More than 23,000 Liver Stiffness Measurements by Vibration-Controlled Transient Elastography: A Single Center Study

Frecvența și determinanți ale măsurătorilor nedeterminabile și neinterpretabile

Baza de date conține 23420 de măsurători, dintre acestea, MRH valide au fost obținute în 90.91% (21291/23420) dintre măsurători, iar 2129 (9.09%) dintre măsurători au fost considerate nedeterminabile sau neinterpretabile. MRH au fost obținute cu sonda M în 16635 (71%) cazuri și cu sonda XL în 6785 (29%) cazuri. 68,6% (1460/2129) dintre măsurătorile invalide au fost obținute cu sonda M și 31.4% (669/2129) au fost obținute folosind sonda XL.

Pacienții cu un IMC peste 30 kg/m² au avut șanse de 2,5 ori mai mari de MRH nedeterminabile în analiza univariată, deși în analiza multivariată, acest risc a fost redus, dar a rămas semnificativ.

Vârsta de peste 60 de ani a crescut ușor șansele de MRH nedeterminabile, cu diferențe minore între analiza univariată și multivariată. Sexul masculin a avut o mică creștere a șanselor pentru MRH nedeterminabile în analiza univariată. Cu toate acestea, riscul relativ este puțin sub 1 în analiza multivariată, ceea ce sugerează că sexul masculin ar putea să nu crească semnificativ riscul atunci când se iau în considerare alți factori. Pacienții cu boală metabolică au avut de 1,5 ori șanse de MRH nedeterminabile în analiza univariată, de asemenea, acest risc crescut rămâne notabil în analiza multivariată.

Pe baza valorilor cut-off VCTE propuse de Tsochatzis și colab., stadiile fibrozei hepatice din grupul nostru de măsurători (n = 21291) au fost: F < 2: 10308 măsurători (48.4%); F2: 3342 măsurători (15.7%); F3: 1842 măsurători (8.7%) și F4: 5799 măsurători (27.2%).

Dinamica MRH de-a lungul anilor

În anul 2008, valoarea medie a MRH a crescut la 15.20 kPa, mai mult decât dublu față de 2007. Creșterea substanțială este însoțită de o deviație standard (SD) de 15.14 kPa, arătând o dispersie largă a punctelor de date în 2008. Între 2009 și 2014, nivelurile medii ale MRH au rămas stabile la aproximativ 13-14 kPa. Din 2015, a existat o tendință de scădere progresivă, 2019 a notat cea mai scăzută valoare medie de 10.58 kPa pe tot parcursul intervalului de timp. A fost efectuată o subanaliză a pacienților cu VHC. La pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă (DAA) dinamica MRH a scăzut (16.55 ± 9.67 kPa vs. 11.12 ± 7.78 kPa, p = 0.02), în timp ce pacienții cu VHC netratați au prezentat o creștere substanțială a dinamicii MRH (13.37 ± 1 kPa vs. 20.78 ± 12.13 kPa, p < 0.001). La pacienții cu VHB care au urmat tratament antiviral, MRH a scăzut treptat, în special la cei cu valori inițiale ridicate ale alanin aminotransferazei și a încărcăturii virale.

Valorile MRH în funcție de etiologie

La analiza valorilor MRH în funcție de etiologie și sex, indiferent câte măsurători au fost efectuate în timp la pacienții cu hepatită virală, doar tipul de hepatită virală și sexul masculin au fost asociate cu valorile MRH.

Când am analizat valorile MRH în funcție de AID, am observat că indiferent de tipul bolii autoimune sau de sexul timpului, niciunul dintre factori nu este asociat cu valoarea MRH.

Pentru boala ficatului gras, factorii asociați cu valoarea MRH au fost tipul de FLD.

Studiul 3: Quantification of Steatosis and Fibrosis using a new system implemented in an ultrasound machine

Acest studiu își propune să evalueze utilitatea 2D-SWE (Aplio i800 Canon Medical Systems) pentru evaluările neinvazive ale RH și a steatozei hepatice, folosind ca metodă de referință VCTE cu CAP într-o cohortă de subiecți compusă din 112 adulți cu MRH determinabile, dintre care 44 de subiecți sănătoși și 68 de subiecți cu hepatopatii cronice.

Valorile medii MRH obținute cu 2D-SWE au fost similare cu cele obținute cu VCTE (7.21 ± 4.3 vs 7.47 ± 8.13 , $p=0.66$), iar diferența medie între VCTE și 2D-SWE a fost de 0.3 ± 0.01 .

A existat o corelație pozitivă între valorile rigidității hepatice obținute folosind VCTE și 2D-SWE: $r=0.88$, $p<0.0001$ și între coeficienții de evaluare a steatozei (CAP vs. ATI), $r=0.81$, $p<0.0001$.

În ceea ce privește steatoza hepatică, cele mai bune valori de cut-off ale ATI au fost: pentru $S \geq 1$ – 0.79 dB/cm/mHz și pentru $S3$ – 0.86 dB/cm/mHz.

Studiul 4. Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP) for the quantification of liver steatosis using the Controlled Attenuation Parameter (CAP) as the reference method

Valorile medii UGAP au fost semnificativ mai mici decât valorile medii CAP: 231.5 ± 40.9 dB/m vs. 268.6 ± 61.7 dB/m, $p<0.001$. Folosind CAP ca metodă de referință pentru cuantificarea steatozei hepatice, valorile medii UGAP cresc odată cu severitatea, cu o bună corelație între cele 2 valori ($r=0.73$, $p<0.0001$).

Valorile cut-off UGAP obținute pentru prezicerea gradelor de steatoză hepatică, folosind CAP ca referință au fost: $S1$ – 192.5 dB/m; $S2$ – 231 dB/m; $S3$ – 248 dB/m.

Capitolul 7. Discuții

7.1. Studiul nr. 1 – Dynamic Changes in Liver Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis B Undergoing Antiviral Therapy

Cel mai notabil rezultat al studiului a fost că rigiditatea ficatului a scăzut în primii doi ani după inițierea tratamentului antiviral. În timpul urmăririi, rigiditatea hepatică trebuie evaluată pentru a monitoriza progresia bolii și eficacitatea tratamentului.

Nivelurile transaminazelor și încărcătura virală pot fi utilizate pentru a evalua eficacitatea terapiei, prin urmare, în studiul nostru la pacienții cu niveluri ridicate de transaminaze, MRH scad semnificativ după un an de terapie, această scădere poate fi explicată și prin scăderea inflamației hepatice în timpul tratamentului, deoarece la subiecții cu niveluri normale ale transaminazelor, unde inflamația nu a fost la fel de severă, RH s-a redus după un an, deși fără semnificație statistică. În ceea ce privește încărcătura virală, după un an de urmărire pacienții cu niveluri inițiale mai scăzute ale viremiei au înregistrat o scădere semnificativă a MRH, în timp ce cei cu niveluri inițiale mai mari nu au înregistrat-o. Pacienții cu niveluri mai scăzute de viremie au avut, de asemenea, valori inițiale mai mari ale rigidității hepatice (13.2 ± 5.2 kPa) comparativ cu cei cu niveluri ridicate (9.7 ± 5.9 kPa).

Chiar dacă acest studiu nu a inclus evaluarea histologică, alte studii din literatură au arătat că tratamentul antiviral cu analogi poate duce la regresia fibrozei hepatice, ajutând la prognosticul pacienților cu hepatită cronică B.

O altă limitare, nu am folosit o metodă neinvazivă pentru a evalua inflamația, care ar fi putut contribui la scăderea continuă a rigidității hepatice. O altă limitare este lipsa datelor privind testele funcției hepatice pe parcursul urmăririi.

7.2. Studiul nr 2 - The Prevalence of Liver Fibrosis Stages on More than 23,000 Liver Stiffness Measurements by Vibration-Controlled Transient Elastography: A Single Center Study

Din cele 23420 de măsurători, fezabilitatea MRH prin VCTE cu sondele M și XL a fost de 91,2%. Datele indică faptul că fiabilitatea s-a îmbunătățit în timp, cel mai mare procent de măsurători nedeterminabile și neinterpretabile având loc în jurul anului 2012. Până în 2019, acest procent a scăzut până la cel mai mic nivel. Cel mai mare procent de MRH nedeterminabile a fost în 2012, 12,45%(265) dintre măsurători. După anul 2012, s-a înregistrat o scădere a procentului de măsurători nedeterminabile, cea mai semnificativă scădere având loc între 2014 și 2015, acest lucru posibil datorită unei mai bune pregătiri și a progreselor tehnologice. Sonda M a avut un procent mai mare de măsurători nedeterminabile și neinterpretabile în comparație cu sonda XL, fiind mai dificil obținerea MRH corectă la persoanele cu IMC mai mare când se utilizează sonda M. Un alt factor important este că sonda XL a fost disponibilă doar din 2012 în clinica noastră.

Similar altor studii, majoritatea MRH nedeterminabile/neinterpretabile au fost obținute cu sonda M, în relație directă cu IMC-ul pacienților. Studiul arată o scădere semnificativă a ratelor de eșec ale MRH de-a lungul anilor. În timp ce introducerea sondei XL ar putea fi un motiv potențial, o altă posibilă explicație este experiența crescută a operatorilor în timp, pe măsură ce clinicienii s-au obișnuit cu tehnica și, prin urmare, fiabilitatea măsurătorilor a fost probabil îmbunătățită.

Majoritatea MRH nedeterminabile sau neinterpretabile au fost la pacienții cu VHC (34,5%), reprezentând și majoritatea pacienților cu măsurători repetate pe perioada de 13 ani, urmați de MRH la pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică (NAFLD) (22,4%). O explicație la pacienții cu NAFLD ar putea fi valoarea IMC mai mare. Factorii găsiți implicați în rezultatele nedeterminabile sunt vârsta IMC, sexul și boala metabolică.

În plus, am evaluat cinetica MRH repetate la pacienții cu hepatită virală cronică, boli autoimune și boli ale ficatului gras. Din 1374 de pacienți cu boli hepatice virale cronice, 1048 au avut cel puțin 3 MRH efectuate în timp, în timp ce restul au avut 5 LSM. Am analizat ambele grupuri (3 vs. 5 MRH peste 13 ani) deoarece cu cât durata este mai mare, cu atât este mai mare posibilitatea de a obține o bună modelare a realității pe baza datelor dobândite și prelucrate. Valorile MRH sunt puternic dependente de etiologia infecției în bolile hepatice virale. În majoritatea cazurilor, pacienții cu VHB au niveluri ridicate de transaminaze, comparativ cu pacienții cu VHC, la care transaminazele pot fi normale.

Există o legătură certă între perioada de timp și MRH la persoanele cu hepatopatii autoimune și ficat gras. Pacienții cu ALD au prezentat o scădere a variabilității valorilor MRH în timp, care poate fi atribuită abstenenței lor de alcool.

Studiul are unele limitări: datorită naturii sale retrospective și a perioadei lungi de urmărire, pacienții au fost evaluați numai folosind VCTE și nu prin utilizarea biopsiei hepatice. Cu toate acestea, este dificil să se efectueze biopsii hepatice în serie într-o cohortă mare pentru urmărire în practica clinică. O altă limitare a studiului a fost heterogenitatea pacienților, variabilitatea etiologiilor și, cel mai important, variabilitatea MRH în diferite perioade de timp.

7.3. Studiul nr. 3 - Quantification of Steatosis and Fibrosis using a new system implemented in an ultrasound machine

Studiul demonstrează că evaluarea fibrozei și steatozei hepatice cu ajutorul ecografului Canon Aplio i800 este o abordare extrem de practică.

Rezultatele din publicațiile din literatură arată o corelație puternică între elastografia 2D-SWE și evaluarea histologică sau VCTE. O meta-analiză arată o acuratețe de diagnostic excelentă pentru 2D-SWE (folosind biopsia hepatică ca metoda de referință) pentru stadiile fibrozei hepatice la pacienții cu VHB, VHC și NAFLD. În plus, 2D-SWE a avut un AUROC mai mare decât VCTE pentru detectarea fibrozei severe ($p=0.001$) și cirozei ($p=0.022$) în toate cazurile, comparabil cu datele noastre care au arătat AUROC de 0.89 pentru fibroza severă și 0.94 pentru ciroză.

În plus, pe baza valorilor cut-off VCTE publicate în cercetările anterioare, am reușit să stabilim valorile cut-off 2D-SWE pentru diferite stadii de fibroză în cohorta noastră.

În ceea ce privește cuantificarea steatozei hepatice, s-a observat o corelație bună între ATI de la Canon cu CAP: $r=0.81$, $p<0.0001$, valorile ATI cresc odată cu severitatea steatozei hepatice.

Limitările acestui studiu au fost: biopsia hepatică nu a fost folosită ca metodă de referință pentru evaluarea stadiilor de fibroză hepatică și steatoză. De asemenea, un număr limitat de indivizi cu incidență scăzută a cirozei hepatice și stadii intermediare de fibroză și steatoză poate să fi afectat rezultatele.

7.4. Studiul nr. 4 - Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP) for the quantification of liver steatosis using the Controlled Attenuation Parameter (CAP) as the reference method

În acest studiu UGAP a avut o rată de fezabilitate ridicată (98,8%), comparabilă cu CAP. Severitatea steatozei a fost asociată cu valori mai mari ale UGAP. AUROC-ul UGAP pentru precizarea steatozei hepatice de gradul 3 a fost peste 0.90, indicând o mare acuratețe de diagnostic. De asemenea, într-un studiu care a inclus 182 de pacienți cu NAFLD sau HCV care au fost evaluați prin UGAP, CAP, tomografie computerizată și biopsie hepatică, AUROC-ul UGAP pentru diagnosticarea gradului de steatoză hepatică a fost ≥ 0.90 .

Principala limitare a studiului nostru este lipsa biopsiei hepatice sau MRI-PDFF ca tehnică de referință pentru cuantificarea steatozei hepatice. Un alt dezavantaj este numărul minim de pacienți incluși cu diverse etiologii.

Capitolul 8. Concluzii

1. La pacienții cu hepatită cronică B ce urmează tratament antiviral, rigiditatea ficatului evaluată prin Elastografie tranzitorie controlată cu vibrații a scăzut semnificativ în primii doi ani de tratament, după aceea a rămas stabilă pe un interval mediu de urmărire de 64 de luni (interval 12-84).
2. În practica clinică, VCTE are o fiabilitate și o semnificație importantă, cu o fezabilitate de peste 90%.
3. VCTE oferă atât un răspuns de diagnostic, cât și un instrument de încredere pentru urmărirea prognosticului bolii. Utilizarea VCTE în practica clinică ajută la identificarea precoce a fibrozei și a cirozei, ceea ce duce la rezultate mai bune pentru pacient și la terapii prompte.
4. Elastografiei cu undă de forfecare bidimensională (2D-SWE) cu Attenuation Imaging (ATI) este o metodă foarte fezabilă, cu performanțe excelente în diagnosticarea și stadializarea fibrozei hepatice, strâns corelată cu rezultatele VCTE și CAP.
5. Ultrasound-Guided Attenuation Parameter (UGAP) pare a fi o metodă bună pentru cuantificarea steatozei hepatice, corelându-se puternic cu valorile CAP. Fezabilitatea este foarte mare și examinarea poate fi efectuată imediat după o examinare ecografică standard.
6. Ecografele multiparametrice ar trebui să intre în practica zilnică deoarece pot oferi informații importante despre ficat într-o perioadă scurtă de timp. Pot fi folosite de medici, permițând o evaluare complexă a rigidității hepatice și a steatozei în câteva minute.