

FIBROZA HEPATICA ȘI CONCEPTUL DE PREZENTARE TARDIVĂ A PACIENTULUI CU HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ

Adela ȚURCANU - dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

adela.turcanu@usmf.md, 079682161

Rezumat. Revizuirea actuală a demonstrat că markerii de fibroză neinvazivă cu costuri reduse și ușor de efectuat au fost metode simple care au corelat bine cu stadiile fibrozei la pacienții cu hepatită cronică B, C și Delta. Combinația acestor markeri neinvazivi poate înlocui cerința de biopsie hepatică. Scopul este de a dezvălui informații utile care pot ajuta medicul în practica zilnică, inclusiv variațiile de teste în funcție de boala hepatică și limitele cunoscute în situații clinice specifice.

Cuvinte-cheie: fibroză hepatică, hepatită cronică, VHB, VHD, VHC.

Summary. Hepatic fibrosis and the concept of late patient presentation with chronic viral hepatitis

The current review demonstrated that the low-cost-and-easy-to perform non-invasive fibrosis markers were simple methods that correlated well with the stages of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, C and Delta. The combination of these non-invasive markers may replace the requirement for liver biopsy. The aim is to reveal useful information that can help the clinician in daily practice, including the variations in tests according to the liver disease and the known limitations under specific clinical situations.

Key-words: liver fibrosis, chronic hepatitis, VHB, VHD, VHC

Резюме. Фиброз печени и концепция позднего проявления у пациента с хроническим вирусным гепатитом

В обзоре проанализированы недорогие и простые в применении неинвазивные маркеры фиброза печени и которые хорошо коррелировали со стадиями фиброза у пациентов с хроническим гепатитом B, C и Delta. Комбинация этих неинвазивных маркеров может заменить потребность в биопсии печени. Цель состоит в том, чтобы раскрыть полезную информацию, которая может помочь клиницисту в повседневной практике, включая различия в тестах в зависимости от заболевания печени и известные ограничения в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: фиброз печени, хронический гепатит.

Actualitate.

Elaborarea unor parametri non-invazivi care estimează gradul de fibroză hepatică este esențial la pacienții cu hepatite cronice virale, în special în ceea ce privește hepatopatia cronică virală delta, dat fiind eficiența slabă a terapiei bazate pe interferon, efectele secundare numeroase și împovărătoare pe care le presupune, precum și contraindicațiile pentru pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C. Acest obiectiv a impus ca cercetătorii să identifice mai multe scoruri clinice cu rol predictiv în hepatopatia cronică virală B, C. Astfel, au fost validate scorul FIB-4 inițial pentru hepatita cronică virală C, apoi pentru hepatita cronică virală B; APRI elaborate pentru hepatita cronică virală C, apoi validat și în hepatita B; la fel s-a întâmplat și cu indicele Forns inițial implementat la pacienții cu VHC, apoi la pacienții cu VHB. Și totuși, acești indicatori și scoruri sunt inadecvate pentru monitorizarea fibrozei hepatice în timpul tratamentului, deoarece nivelurile serice ale aminotransferazelor (component obligator pentru majoritatea scorurilor) scad rapid după inițierea tratamentului. Deoarece Fibrotest include nivele serice de haptoglobină, biliru-

bină și γ -glutamyltranspeptidază, pot apărea rezultate fals-pozitive la pacienții cu hemoliză sau colestază și la cei care au consumat recent alcool.

Conceptul de reversibilitate al fibrozei hepatice.

Fibroza hepatică este o consecință a hepatopatiei cronice virale și non-virale, care în timp conduce la modificări structurale și funcționale hepatice. Calea finală comună a progresiei fibrozei hepatice este dezvoltarea cirozei, a complicațiilor legate de ciroză și, în cele din urmă, a morții cauzate de insuficiența hepatică. Deși biopsia hepatică este metoda standard pentru evaluarea fibrozei hepatice, această metodă este costisitoare, invazivă și prezintă riscuri procedurale. Foarte important, biopsia hepatică nu este folosită doar pentru a evalua stadiul fibrozei, ci poate fi utilă pentru clasificarea sau identificarea etiologiei bolii hepatice subiacente, cum ar fi la pacienții cu hepatita autoimună asociată cu hepatita delta sau pacienții cu suprapunerea sindroamelor (overlap). Și totuși, biopsiile reprezintă doar părți mici ale ficatului și nu ar putea fi o reprezentare a întregului ficat. Prin urmare, lungimea și calibrul sunt importante pentru un exa-

men histopatologic adecvat. Variabilitatea interobservatorului este o altă limitare potențială. În hepatita virală cronică, identificarea fibrozei avansate și a cirozei rămâne importantă, în special în scopuri decizionale clinice, cum ar fi terapia, screening-ul pentru carcinomul hepatocelular, monitorizarea complicațiilor legate de ciroză și trimiterea la transplantul hepatic.

Și, dacă fibroza hepatică istoric era recunoscută ca un proces pasiv și ireversibil, în ultimul deceniu este argumentat conceptul de dinamism al fibrozei hepatice, recunoscută fiind ca un proces dinamic și reversibil. Astfel, astăzi savanții privesc „dincolo de ciroza hepatică”. Deci, lăsăm la o parte abordarea pe termen scurt, iar evaluarea afecțiunii hepatice trebuie să fie bazată pe elementele patofiziologice și etiologice. E timpul să renunțăm la termenul de ciroză sau cel puțin să recunoaștem diferite grade de ciroză, pentru a descrie leziunile hepatice avansate. Măsurarea funcției hepatice și aspectelor patofiziologice poate fi cuantificată prin biomarkerii non-invazivi (Fibrotest, Fibromax și al.); metode imagistice non-invazive (elastografie tranzitorie, elastografie – RM, CT și al.), scorurile clinice (Child-Pugh, MELD, BEA, DFS, APRI, FIB-4, Hui, Zeng și altele), gradientul presiunii venoase hepatice. De fapt, odată cu apariția metodelor non-invazive de apreciere a fibrozei hepatice în hepatopatia cronică, a permis stadializarea leziunilor avansate, adică ciroza hepatică, în funcție de riscul decompensării. Astfel, vom defini hepatopatia cronică severă în:

- fibroza hepatică severă, stadiul avansat fără complicații (ciroză hepatică compensată);
- fibroza hepatică severă, stadiul avansat cu complicații (ciroză hepatică decompensată, carcinom hepatocelular),
- fibroza hepatică severă, stadiul avansat cu semne de regresie;
- fibroza hepatică severă stadiul final – deces.

Reversibilitatea cirozei hepatice este un subiect actual care stârnește interes în zona științifică medicală. Cert este, că regresia fibrozei hepatice se prezintă ca o descreștere a țesutului fibros hepatic, și de obicei se asociază cu ameliorarea clinică (dependentă de reversibilitatea afectării). Exemple de regresie a fibrozei hepatice avansate sunt relatate tot mai frecvent în ultimul deceniu. S-a argumentat reversibilitatea cirozei hepatice virale B la pacienții, care au administrat terapie cu analogi nucleozidici, în ciroza hepatică virală C sub terapia antivirală (interferonoterapie și agenți antivirali direcți); în ciroza autoimună sub terapia cu corticosterioizi. Și totuși, fenomenul respectiv, nu este caracteristic tuturor pacienților, ba din contra în mare parte hepatita cronică evoluează spre ciroza hepatică cu complicațiile ulterioare. Care leziuni hepatice sunt

ireversibile? S-a demonstrat că cicatrizarea extensivă și elastozarea (adică, depunerea extensivă ale fibrelor elastice) și/sau extensia tisulară sunt predictorii ai ireversibilității leziunilor hepatice. Elastozarea hepatică (depunerea de colagen nedegradabil), de obicei apare în stadiul final al bolii. Remodelarea vasculară extensivă la fel limitează reversibilitatea leziunilor hepatice, independent de regresia fibrozei hepatice. Și chiar, dacă procesul hepatic avansat poate la un moment prezenta reversibilitate, ar fi practic să recunoaștem acest moment or măcar să identificăm determinanții acestui proces. Care sunt factorii ce influențează reversibilitatea leziunilor hepatice avansate? Acest rol este atribuit următoarelor condiții: durata injuriei hepatice și fibrozei hepatice (debutul recent al fibrozei hepatice prezintă o probabilitate mai mare de regresie), extensia și tipul celularității țesutului cicatrizant, grosimea benzilor fibrotice; determinanții genetici, factorii etiologici. Totodată, să nu uităm că regresia fibrozei nu este sinonimul reversibilității cirozei hepatice. Așa că dacă vorbeam cu 5 ani în urmă despre reversibilitatea fibrozei hepatice, argumentele le împărțeam în pro- și contra, într-un raport de 50% la 50%, ca să par serioasă. Astăzi pot să afirm că sunt dovezi multiple pentru regresia fibrozei hepatice, ce-mi permit să afirm că regresia fibrozei poate fi atinsă prin două modalități: ori reducem gradul fibrozei (exemplu de la F4 la F3 sau la F2), ori restabilim totalmente structura hepatică. Actualmente suntem în posesia unor metode noi, simple, confortabile pentru pacient, non-invazive, de o aplicabilitate înaltă pentru a cuantifica gradul de fibroză și pentru a fi monitorizat în timp atât pe fondalul terapiei, cât și pentru prezicerea evoluției bolii hepatice. Fibroza hepatică a fost definită de un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății încă în 1978 ca „prezența excesului de colagen în țesutul hepatic, datorită formării excesive ale fibrelor noi. Fibroza hepatică trebuie distinsă de colapsul pre-existent al reticulinei, care poate fi urmat de fibroplazie activă” (Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, 1978). Cu toate acestea, în ultimele decenii de cercetare experimentală intensivă a devenit evident faptul că fibrogenza este un proces care necesită interacțiunea mai multor tipuri de celule care sunt declanșate de un spectru larg de citokine, chemokine și mediatori nonpeptidici incluzând specii reactive de oxigen, lipide mediatorii și hormoni (Gressner AM, Weiskirchen, 2006). Fibroza progresivă este legată de modificările arhitecturale ale ficatului, prin creșterea rigidității favorizând hipertensiunea portală, avansând spre ciroza hepatică și oferă un micromediu care predispune la cancer hepatic (Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D et.al, 2015). Soyer, M.T., Ceballos, R., și Aldrete,

J.S., în 1976 sugerează că fibroza hepatică avansată este potențial reversibilă. Cu toate acestea, fibroza hepatică a fost subestimată și puțin cercetată până în anii 1980, când celulele stelate hepatice, cunoscute anterior ca lipocite, sau celule perisinusoidale, au fost identificate ca celule principale producătoare de collagen în ficat (Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Bissell DM. 1985). Von Kupffer descrie pentru prima dată acest tip de celule în 1876, și demonstrează despre activarea lor fenotipică semnificativă în bolile hepatice cronice, și dobândirea proprietăților fibrogenice (Geerts, A. 2001). Clinic, istoricul natural al fibrozei hepatice, de la modificările precoce la ciroza hepatică, a fost delimitat la pacienții cu infecție cronică cu VHC (Poynard T., Bedossa P, Opolon P. 1997). S-au identificat fibroza rapidă și mai lentă, iar factorii genetici și de mediu care au influențat progresia fibrozei au fost parțial descoperiți (Bataller R., North K.E., Brenner DA. 2003). Activitatea fibrogenică a VHB se argumentează prin activitatea virală a VHB, care produce leziuni hepatice constante imun-induse, oferind ca răspuns regenerarea continuă a țesutului hepatic, dar într-o ordine dezorganizată. Iar implicarea proteinei X virale în activitatea ADN-ului celular, declanșează potențiale efecte angiogenice, fibrogenice și oncogene (Martín-Vílchez S, López-Rodríguez R, Rodríguez-Muñoz Y, 2013). Mai mulți factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu VHB au fost cercetați, cum ar fi sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, nivelurile ridicate de alaninaminotransferază, nivelul ADN VHB, asocierea cu VHC sau VHD (Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T.2003). De asemenea, prezența HBeAg este cunoscută ca potențial de avansare a fibrozei hepatice (Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, 2006). Infecția cronică virală Delta este cunoscută pentru abilitatea de progresie rapidă către ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Unii cercetători recunosc despre implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. În 1987 G. Fatovich și coaut. descriu despre înrăutățirea histologică hepatică, exprimată prin dezvoltarea fibrozei severe la 77% dintre pacienții cu VHB/VHD, versus 30% dintre persoanele HBsAg pozitive, fără Delta antigen. La 70% dintre pacienții cu VHD care au evoluat din hepatită cronică spre ciroză hepatică, această tranziție s-a dezvoltat în primii doi ani. Ulterior, au fost evidențiate rezultatele și altor cercetări care aveau ca scop identificarea factorilor de progresie a fibrozei hepatice la pacienții cu VHB/VHD.

S-a identificat o prevalență de 33% pentru fibroza avansată (METAVIR F3) la pacienții infectați cu

genotipul 3 VHD (evaluați prin biopsie hepatică), în bazinul Amazonian de Vest (Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, 2014). Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C și coaut. 2017, relatează despre o prevalență de până la 40% de fibroză avansată la pacienții cu genotip-1 al VHD, iar Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, Russello M, și coaut., 2016 prezintă rezultatele unui studiu multicentric italian, în care se detectează până la 53% dintre pacienții cu VHD cu fibroză severă (F3-F4). Ingrid Couto, Marilu Victoria, Valdilea G, 2017 prezintă o prevalență și mai înaltă a fibrozei severe la pacienții cu VHD din Brazilia. Cercetătorii au identificat circa 57% dintre pacienții cu VHD ce prezentau la prima adresare fibroza hepatică severă ≥ 15 kPa (Fibroscan). Cercetătorii respectivului studiu relatează câteva particularități: pacienții cu VHD și fibroză severă au avut o rată mai mare de încărcătură virală VHB, niveluri mai ridicate de transaminaze, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și INR, precum și un număr mai scăzut de trombocite și albumină comparativ cu pacienții VHD cu fibroză ușoară sau moderată. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, și coaut., 2007 remarcă severitatea fibrozei hepatice la două categorii de pacienți cu infecție cronică virală B și HIV (nr. 134), dintre care prima categorie au asociat VHC și a doua categorie suprainfectați cu VHD. Rezultatele obținute au evidențiat fibroza mai severă (F3-F4) la pacienții cu VHB-HIV și VHD, concluzionând despre implicarea terapeutică multiplă la acești pacienți. JV Fernández-Montero, 2014 confirmă că anume VHD este un determinant al evoluției nefavorabile, și anume a decompensării rapide hepatice la pacienții HIV-pozitivi, spre deosebire de pacienții HIV-VHC sau HIV-VHB, care evoluează într-un tempou mai lent spre decompensare hepatică, totodată facilitând de un tratament eficient (analogi nucleozidici pentru VHB, agenți antivirali cu acțiune directă pentru infecția cu VHC). Soo-Ho Choi, în 2007 demonstrează că L-HDAg poate induce fibroza hepatică prin reglarea transducțiilor de semnal induse de TGF- β . Această reglare a semnalizării mediate de TGF-p este realizată prin izoprenylarea L-HDAg, care este un mecanism nou implicat în patogeneza VHD. Wranke A și coaut, 2014 publică rezultatele unei cercetări interesante despre rolul anticorpilor anti-VHD IgM ca predictor despre severitatea fibrozei hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta. Persoanele cu anti-VHD IgM au avut niveluri mai ridicate ale AST, valori mai mari ale bilirubinei și valori mai scăzute ale albuminei, decât pacienții cu anti-VHD IgG. Nivelurile anti-VHD IgM au fost, de asemenea, asociate cu activitate histologică mai înaltă. Un studiu multicentric amplu a fost desfășurat de cercetătorii din România, țară cu infecția cronică vi-

rală delta într-o prevalență foarte înaltă. L. Gheorghe, IE Csiki, S. Iacob și coaut, 2015 confirmă prevalența înaltă a infecției cu virusul delta în România, precum și nuanțează despre severitatea bolii hepatice la pacienții co-infecțaiți cu VHB/VHD, constatându-se că aproape 1 din 5 pacienți se prezentau deja cirofici, iar 12% dintre aceștia prezentau carcinom hepatocelular. Totodată se menționează că anume pacienții cu infecție activă, adică cu încărcătură virală pozitivă sunt cu fibroză avansată. Concluziile tuturor cercetărilor analizate se axează pe ideea că pentru evaluarea pacientului cu afecțiune hepatică cronică, este important să se determine riscul individual de progresie a bolii, pentru care s-au identificat o serie de markeri non-invazivi. Cercetătorii sugerează următoarele criterii pentru un marker ideal al fibrozei hepatice: ar trebui să fie specific ficatului; nu trebuie să fie influențat de alterarea funcției hepatice, renale sau reticuloendoteliale; ar trebui să identifice unul sau mai multe dintre procesele legate de fibroză (stadiul fibrozei, activitatea depunerii matricei sau nivelul de regresie a matricei); și ar trebui să fie ușor de efectuat.

Evaluarea non-invazivă (prin markerii serici) a fibrozei hepatice în hepatita cronică virală B și C.

Pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu VHB special au fost propuse scorurile Hui și Zeng, deși utilitatea acestora rămâne a fi validată de alte grupuri. Avantajele indicatorilor respectivi sunt: reproductibilitatea bună, aplicabilitatea înaltă, validate, pot fi efectuate ambulator. Și totuși, acești markeri serici, non-invazivi presupun și niște dezavantaje, precum: sunt nespecifice pentru ficat; nu sunt utile în discriminarea stadiului intermediar al fibrozei, unele din ele sunt costisitoare (în special pentru țara noastră), pot înregistra rezultate fals-pozitive: în hemodializă, hiperbilirubinemia benignă, inflamație, colestază, insuficiență cardiacă, trombocitopenii severe). Pentru hepatita cronică virală delta, practic nu au fost validate nici un test din cele enumerate.

FibroTest sau FibroMax, investigație cu un grad ridicat de precizie și reproductibilitate în prezicerea fibrozei și a cirozei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. În hepatita cronică virală B, performanța sa este foarte semnificativă, cu o arie de sub ROC de 0,84-0,90 și 0,85-0,87 pentru diagnosticul de fibroză semnificativă și, respectiv, ciroză. FibroTest are o valoare prognostică de 5 ani similar cu cel al biopsiei hepatice pentru predicția de decompensare și supraviețuire a cirozei la pacienții cu virusul hepatitei cronice C, hepatita cronică virală B și boala hepatică alcoolică.

Gradul de fibroză prin Fibrotest:

- 0,95 – rata de supraviețuire 0%,
- < 0,75 – rata de supraviețuire 97% pentru pacienții cu VHC,
- <0,73 – 96,8%;
- 0,85 – 49,26% pentru hepatita cronică virală B.

Totodată conform acestor biomarkeri, (FibroTest) fibroza hepatică este clasificată în 7 grade: F0, F1, F2 (0,48), F3 (0,5-0,7), F4.1 (0,74), F4.2 (0,85), F4.3 (0,95), în timp ce F4.2 este predictor pentru varicele esofagiene, F4.3 – prezice decompensarea hepatică. Deci, ce avem astăzi cu privire la Fibrotest: este validat în hepatita cronică virală, predominant cu VHC, recent validat și VHB și propus în VHD. Pot fi rezultate fals-pozitive: în co-infecția VHC-HIV, co-inf. VHB-VHD, în trombocitopenii, hiperbilirubinemie, sepsis.

Markerii non-invazivi ai fibrozei hepatice și conceptul de prezentare tardivă.

Indicii FIB-4 și APRI au fost utilizați și în definiția conceptului de „prezentare tardivă a pacienților netratați cu hepatita cronică virală C și B”, propus de Grupul de Consens European (Buti M, Pol S, Walker M, 2014), ulterior termen acceptat de Consensus EASL în 2015. Promotorii ideii respective au argumentat necesitatea introducerii unui consens care ar diferenția pacienții cu hepatopatie virală avansată sau severă ce se adresează pentru prima dată la specialist. Astfel, Mauss, Pol și alții, în cadrul Conferinței EASL dedicată infecției HIV și hepatitelor virale, din Barcelona, pe 22 octombrie 2015 țineau un discurs pro-consensus înaintând următoarele argumente: „circa 13 milioane de adulți trăiesc cu hepatita B și 15 milioane cu hepatită C în regiunea europeană (după datele OMS) și majoritatea persoanelor rămân nediate diagnosticate de aceste boli, nemaivorbind de persoanele infectate cu virusul hepatic delta. Tratamente eficiente atât pentru VHB cât și pentru VHC sunt disponibile cu un mare impact asupra posibilității de a trata persoanele dacă sunt diagnosticate în timp util. Cu toate acestea, nu se știe dacă politicile și strategiile actuale de testare au succes în atingerea populației nediate diagnosticate la momentul potrivit. Mai mult, legătura dintre sistemul de sănătate și capacitatea lor de a oferi îngrijiri complete nu este, de asemenea, cunoscută. În consecință, o mare parte a populației infectate cronic intră în îngrijire numai după ce au dezvoltat simptome clinice. Astfel, un consens privind prezentarea târzie a hepatitei virale este esențială pentru ca autoritățile din domeniul sănătății publice din Europa și din alte părți să poată înțelege și răspunde la problemele legate de prezentarea târzie a hepatitei virale.

Tabelul 1

Metode de estimare non-invazivă a fibrozei hepatice

Marcheri serologici indirecți	Panel seric patentat	Modalități imagistice
AST/ALT Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, și coaut., 1997 (hepatita cronică virală C)	Fibrotest (haptoglobina, α 2-macroglobulina, apolipoproteina A1, γ GTP, bilirubina, vârstă, genul) (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, 2001	Elastografia tranzitorie (Fibroscan, Echosens) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, 2003
APRI (AST, trombocite) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, 2003 (hepatita cronică virală C și ciroza hepatică, validat și în VHB)	Fibroindex (trombocite, AST, gGTP) Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, 2007	Elastografia prin rezonanță magnetică Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, 2008
FIB-4 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, 2006 (hepatita cronică virală C, validat și în VHB)	Fibrospect Patel K, Gordon SC, Jacobson I,	ARFI (cuantificarea tisulară virtuală); ElastPQ Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, 2009
Indicele Forns (vârsta, trombocite, gGTP, colesterol) Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, 2002 (hepatita cronică virală C, validat VHB)	Hepascore (acidul hyaluronic, α 2-macroglobulina, gGTP, vârstă, gen) Adams LA, Bulsara M, Rossi E, 2005	Fibro-CT Romero-Gomez M, Gomez-Gonzalez E, Madrazo A, 2008
Indecel LOK (INR, ALT, AST, trombocite) Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, 2005 (hepatita cronică virală C, HALT-C)	Fibrometers (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Cales P, Oberti F, Michalak S, 2005	Elastografia în timp real Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, 2007
FPI (AST, colesterol, HOMA, vârstă, alcool în anamneza) Sud A, Hui JM, Farrell GC, și coaut., 2004 (hepatita cronică virală C)		
GUGI Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M, 2005 (hepatita cronică virală C)		
Scorul HUI Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, și coaut., 2005 (hepatopatia cronică virală B)		
Scorul Zeng Zeng MD, Lu LG, Mao YM, și coaut 2005 (hepatita cronică virală B)		

Aceiași autori își argumentau poziția explicând că definirea consensului va contribui atât la îmbunătățirea supravegherii hepatitelor virale, cât și la elaborarea politicilor și strategiilor de testare. După mai multe discuții, întâlniri și mai multe revizuri, ultimele două definiții au fost aprobate în cadrul EASL 2015.

Deci, Stefan Mauss, Stanislas Pol, Maria Buti și coaut. (2017, BMC Medicine) relatează concis idea acestui consens, astfel diferențiind cele două categorii de pacienți adresați tardiv după îngrijire medicală. Termenul „prezentare tardivă a pacienților netratați cu VHB și VHC” se referă la persoanele infectate cu VHB sau VHC care ajung la specialist prima dată, atunci când există deja o fibroză hepatică semnificativă (adică, prezintă o boală hepatică avansată). Acest

lucru implică faptul că timpul de diagnostic primar al bolii hepatice cronice provocate de VHB sau VHC este considerat târziu, deoarece acești pacienți nu au fost diagnosticați mai devreme. În schimb, termenul de „prezentare cu boală hepatică în stadiu avansat” definește clinic subgrupul de pacienți care se prezintă primar la medic cu boala hepatică avansată, adică în prezența carcinomului hepatocelular sau a cirozei decompensate (icter, encefalopatie hepatică, ascitei detectabile clinic, hemoragie variceale). Această nouă formula definește categoria de pacienți care necesită abordare rapidă de diagnostic și tratament, un fenomen specific și pacienților cu hepatopatie cronică delta. Utilizarea acestui concept permite să se determine dimensiunea populației expuse riscului și să

identifice grupul vulnerabil și factorii de risc pentru prezentarea târzie. Acestea vor spori, de asemenea, înțelegerea barierelor sociale și medicale care limitează accesul la asistența medicală în diferite țări europene și pot fi ca reper pentru elaborarea recomandărilor privind accesul la tratament pentru participanții cu prezentare tardivă din întreaga regiune.

Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice prim metode imagistice.

În practica clinică au mai fost implementate și alte metode non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice, decât cele serologice. Modalitățile imagistice utilizate pentru cuantificarea fibrozei hepatice (Fibroscan, ARFI, Elastografia-RMN, Fibro-CT), astăzi înlocuiesc biopsia hepatică, care până nu demult era considerată gold-standard în evaluarea fibrozei hepatice. Cu aceste metode confortabile, specialiștii pot cu precizie să stratifice pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică. Dar, cercetătorii nu s-au limitat în a utiliza metodele non-invazive doar în aprecierea fibrozei hepatice, ci încearcă să le exploateze pe larg în zona de predicție ale complicațiilor bolilor hepatice (CrH, hipertensiunea portală); monitorizarea progresiei sau regresiei fibrozei hepatice, precum și în screening-ul fibrozei hepatice în populația generală. Sunt identificați niște factori, care influențează rezultatele cu privire la rigiditatea hepatică măsurată prin aceste metode. Astfel, pentru elastografia tranzitorie s-au identificat unii factori care pot contribui la rezultate fals-pozitive, așa ca: obezitatea, steatoza hepatică, insuficiența cardiacă, activitate necroinflamatorie înaltă, ascita, colestaza sau efectuarea examinării după luarea mesei sau efort fizic semnificativ. Valorile cutoff pentru pacienții cu VHC sunt 7,65 kPa pentru F1-F2; și 13,0 kPa pentru ciroza hepatică (Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener și colab, 2009); în VHB: 11,7 kPa – ciroza hepatică din ficatul gras nonalcoolic și 10,3 kPa – pentru ciroză hepatică virală, 22,7 kPa pentru ciroză hepatică din boala ficatului alcoolic, dacă subiectul administrează alcool și 12,5 – dacă se află în abinență. (Trapper, 2015). Măsurarea rigidității hepatice poate fi mai puțin exactă la pacienții cu hepatită cronică B decât la cei cu hepatită cronică C (Ganne-Carrié N, Ziolo M, de Ledinghen V. et al. 2006). O explicație posibilă a diferenței în precizia diagnosticului este că hepatita cronică B este asociată cu exacerbări acute, în care necroinflamația severă poate duce la supraevaluarea fibrozei, mai frecvent decât hepatita cronică C (Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, și colab., 2011).

Tabelul 2

Indicații la fibroscan

Indicații	Fibroscan
Hepatita cronică virală C	Stratifică pacienții în 3 categorii: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții fără fibroză • Pacienții cu fibroză • Pacienții cu fibroză avansată – ciroză Reduce necesitatea biopsiei hepatice la pacienții cu VHC
	Sensibilitate redusă în HBV (fluctuații ALT) Recomandat pentru evaluarea fibrozei la purtătorii de HBsAg, stratificând în: <ul style="list-style-type: none"> • Purtătorii HBsAg inactivi, fără fibroză • Purtătorii HBsAg activi, cu fibroză • Pacienții cu fibroză severă – ciroză Selectează pacienții cu HVB pentru biopsia hepatică Sensibilitate redusă în VHD

ARFI se pare că este mai precisă în a reda valoarea rigidității hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală. Astfel, Sporea și coautorii au arătat că valorile medii ale rigidității hepatice obținute de ARFI au fost similare între pacienții cu hepatită cronică B și cei cu hepatită cronică C în același stadiu al fibrozei (Sporea I, Sirlu R, Bota S, și coaut. 2012).

Metodele non-invazive pot fi folosite pentru a prezice complicațiile cirozei hepatice. Au fost constatate următoarele grupe de risc pentru dezvoltarea CrH:

- 3,07 pentru 8,1-13 kPa;
- 4,68 pentru 13,1-18 kPa;
- 5,55 pentru 18,1-23 kPa;
- 6,60 pentru > 23 kPa.

Un alt scor predictiv pentru CrH a fost propus de Wong GL, Chan HL, Wong CK, și coaut., 2014 care este bazat pe rigiditatea hepatică, măsurată prin elastografie tranzitorie (LSM-HCC), a fost evaluat pe 1555 de pacienți cu infecție cronică VHB. Scorul respectiv este constituit din rigiditatea ficatului (kPa), a vârstei (ani), al nivelului albuminei serice și al nivelului ADN VHB și variază de la 0 la 30. Valoare cutoff al scorului de 11, prezintă o valoare predictivă negativă ridicată (99,4% -100%) după 5 ani (Wong GL et al, 2014). Ye XP, Ran HT, Cheng J și col., 2012 au constatat corelații liniare semnificative între rigiditatea ficatului și splinei măsurate prin ARFI și stadiul fibrozei (acești parametri au fost evaluați la 138 de pacienți cu ciroză hepatită virală B). La fel, a mai fost

Tabelul 3

Scorul BEA la pacienții cu hepatita cronică virală delta

Parametrii	Punctajul	Stadializarea
Vârsta de achiziție a VHD > 40 ani	+ 1 punct	Clasa A (0-1 puncte; risc scăzut)
Genul pacientului – bărbat		
Originea – zona Mediteraneană		Clasa B (2-4 puncte; risc moderat)
INR > 1.2		
Trombocitele < 100 x 10 ³ /ml		Clasa C (> 5 puncte < risc sever)
Trombocite < 50 x 10 ³ /ml		
Bilirubina > valoarea normal		

evidențiată și o corelație între rigiditatea splinei și gradul varicelor esofagiene, astfel autorii recomandă ARFI ca metodă neinvazivă pentru evaluarea prezenței și severității varicelor esofagiene.

Deci, parametrii non-invazivi de apreciere a fibrozei hepatice se infiltrează tot mai profund în sistemul de sănătate actual, servind ca un instrument de screening, supraveghere și predictibilitate, precum și monitorizare terapeutică. Cu regret, acești indici încă sunt lăsați în umbra, și sunt insuficient explorați în infecția cronică virală Delta. Astfel, în hepatopatia cronică virală Delta utilitatea marcherilor non-invazivi de estimare a fibrozei hepatice în mare parte nu au fost validați. Deși sunt câteva cercetări care atestă beneficiul acestor indici și la pacienții cu VHD, totuși necesitatea validării pe diferite grupe de pacienți încă persistă. C. Kalkan, F. Karakaya, O. Keskin și coaut. au prezentat în cadrul Congresului Internațional de Hepatologie (organizat de Asociația Europeană pentru studiul Ficatului) în anul 2017 rezultatele evaluării a nouă teste non-invazive de apreciere a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta și au remarcat, că Fibroscan este o metodă mai eficientă decât marcherii serologici în diferențierea gradului de fibroză F5-6 (după Ishak) de fibroza F0-4. Iar, dintre indicii serologici, indicele Hui s-a impus printr-o eficiență mai înaltă decât indicele AST/ALT. În studiul efectuat de Oana Săndulescu și colab., 2017 au fost evaluate fibroza hepatică și progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta din România. Urmare acestui studiu, s-a identificat o distribuție bifazică a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită Delta, astfel primul vârf (sau fază) au constituit pacienții cu fibroză ușoară până la moderată, și al doilea vârf – de la fibroza hepatică moderată până la fibroză avansată. Proporția pacienților care au avut deja ciroză în momentul diagnosticului hepatitei delta a fost de 21,1%. Comparând evaluările non-invazive ale fibrozei hepatice la pacienții cercetați s-a constatat că scorul FIB-4 corelează moderat cu FibroTest și că atât FIB-4 cât și APRI corelează moderat cu valorile ActiTest (Oana Săndulescu et al., 2017).

În ultimii 3-4 ani pentru pacienții cu infecția cronică virală delta au fost elaborate și validate două scoruri clinice predictive, care și-au găsit aplicabilitate în țările europene. Serrano B. Cale, Großhennig A., Homs M și coautorii, 2014 propun scorul BEA (Baseline-Event-Anticipation) util pentru stratificarea pacienților cu VHD în funcție de severitatea bolii hepatice și prognosticul bolii. Scorul BEA conține 5 parametri, precum: vârsta, genul, originea (locul nașterii), valoarea bilirubinei, numărul de trombocite și INR. Conform acestor parametri, se identifică 3 clase de pacienți: A, B, C. Clasa C presupune un prognostic foarte rezervat (supraviețuire doar de câteva luni) pentru pacienții cu hepatopatie cronică virală delta, pe când clasa A definește pacienții cu supraviețuire bună pentru următorii 10 ani.

Scorul BEA s-a dovedit a fi util în distingerea pacienților cu risc scăzut, moderat și sever de progresie clinică a bolii hepatice cronice cu o precizie ridicată. Riscul pentru progresie în BEA-B și BEA-C, ce evidențiază pacienții care au dezvoltat o complicație a bolii hepatice a fost de 9,01 (BEA-B) și 25,27 (BEA-C) ori mai mari comparativ cu pacienții BEA-A din cohorta de studiu. Astfel, scorul BEA poate stratifica pacienții cu risc crescut de a suferi un eveniment de decompensare hepatică, pe termen scurt, care trebuie să primească un tratament cât mai curând posibil - de pacienții care au un risc mai scăzut de evenimente hepatice și nu trebuie să fie tratați imediat, deoarece pot aștepta până când sunt disponibile noi opțiuni terapeutice. Gunnar L. și coaut., 2016 propune un nou scor de apreciere non-invazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală delta. Scorul DFS (Delta Fibrosis Score) conține următoarele variabile: nivelul colinesterazei, gGTP, albumina și vârsta. Conform acestui scor, nivelul redus al colinesterazei, valoarea scăzută a albuminei, sporirea gGTP și vârsta adultă sunt factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu infecție delta. În 2017, un alt studiu privind utilizarea biomarkerilor serici în hepatita cronică virală delta a fost publicat

de Abbas și coaut. (Abbas M, A et al. World J Hepatol 2017). Studiul a identificat colinesteraza ca un biomarker seric promițător pentru evaluarea fibrozei hepatice în hepatita cronică delta.

Concluzii. Standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice este/era biopsia hepatică, însă este o procedură invazivă, dureroasă și are un risc semnificativ, deși mic, de complicații care amenință viața. Hipotensiunea arterială este cea mai comună ca urmare a reacției vasovagale, în timp ce alte complicații, cum ar fi hemobilia și sângerări intraperitoneale mai mari, apar rareori. Mortalitatea acestei proceduri este de aproximativ 0,001%. Poate avea contraindicații și, desigur, nu este procedura ideală pentru evaluarea succesivă a evoluției bolii. Dar din cauza invazivității sale, a variabilității intra- și inter-observatori, a erorilor de eșantionare și a costurilor, biopsia hepatică a fost înlocuită de teste non-invazive în multe situații, inclusiv evaluarea fibrozei hepatice. Testele non-invazive sunt, de obicei, mult mai puțin costisitoare decât biopsia hepatică, mai bine tolerate și pot fi repetate fără niciun risc pentru pacient. Recomandările EASL, 2015-2018 privind tratamentul HCV, HBV, afirmă că „stadiul de fibroză poate fi evaluat inițial prin metode non-invazive, cu biopsie hepatică rezervată cazurilor în care există incertitudine sau potențiale etiologii suplimentare”, au fost incluse în protocoalele clinice naționale pentru tratamentul HCV, HBV, HDV din Republica Moldova. Recent, mai multe metode non-invazive au fost concepute pentru a măsura rigiditatea / fibroza hepatică. Două grupe ale acestor teste non-invazive sunt incluse în practica clinică din țara noastră: biomarkeri serici și elastografie.

Bibliografie:

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017, 67, p. 370-98.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatology. 2018, 69(2), p. 461–511.
3. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology. 2015, 63, p. 237–264.
4. Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu., Tofan-Scutaru L., Țurcanu A. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2016, 55 p.
5. Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu., Țurcanu A. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2016, 50 p.
6. Kalkan C., Karakaya F., Keskin O., Kartal A., Karataylı E., Bozdayı M., İdilman R., Yurdcu E., Yurdaydin C. Value of non-invasive fibrosis markers in chronic hepatitis D. 2017, 66(1), p. 473.
7. Lutterkort G.L., Wranke A., Yurdaydin C., Budde E., Westphal M., Lichtinghagen R. et al. Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. Liver Int. 2017, 37(2), p. 196–204.
8. Lupașcu Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4.
9. Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr., Natalie H. Bzowej, John B. Wong Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Practice Guidance | Hepatology, 2018, 67(4), p. 1560-1590.
10. Teaciu E. Modificările hemodinamice în ciroza hepatică. Monografie, Chișinău, 2016, 264 p.
11. Turcanu A., Andries L., Dumbrava V.-T. et al. CD4/CD8, level of antiHDVAb and liver fibrosis in chronic hepatitis delta. Programme GastroUpdate EASL Conference, Cehia, 2016, eposter P0003.
12. Turcanu A., Andries L., Dumbrava V.-T. et al. The platelet count and CD4/CD8 to interact with liver fibrosis in chronic hepatitis delta? Programme of the 3rd Update Hepatology Course, Romania, 2016, p. 30.
13. Turcanu A., Dumbrava V.-T., Andries L. et al. Liver fibrosis in correlation with CD4/CD8 and platelet count in patient with chronic hepatitis delta. Programme EASL Monotematic Conference, Portugalia, 2016, p. 116.