



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Catedra de biochimie și biochimie clinică

Teză de licență

DIAGNOSTICUL NEINVAZIV AL FIBROZEI HEPATICE

Autor: Ghilașcu Cornelia
Anul VI, Grupa M1513
Conducătorul Științific:
Tagadiuc Olga
dr. hab. Șt. med., conf. univ.



ACTUALITATEA TEMEI

Fibroza hepatică (FH) reprezintă acumularea excesivă de matrice extracelulară în parenchimul ficatului. Fibrogeneza survine ca răspuns la diferite tipuri de leziuni organice, ca componentă normală în procesul de vindecare.

Acumularea excesivă de țesut conjunctiv se produce atunci când dauna asupra ficatului este determinată de un proces cronic. În timp, acțiunea continuă a factorului nociv condiționează distorsionarea structurii normale a parenchimului ficatului, cu ulterioara afectare a funcției organului.



ACTUALITATEA TEMEI

- ***Bolile hepatice cronice (CLD)*** reprezintă o problemă de sănătate publică globală importantă și, cu siguranță, subestimată. Fibroza organică caracterizează progresia bolii în bolile inflamatorii cronice și contribuie la **45% din mortalitatea** din toate cauzele la nivel mondial.
- Estimările actuale, la nivel mondial arată că **844 de milioane de oameni au CLD**, cu o rată a mortalității de **2 milioane de decese pe an**.

Patologia	Incidența (milioane)	Prevalența (%)	Estimare curentă (mil.)	Estimare viitoare 2030 (mil.)
Hepatita cronică virală B	4.5-6	3.6	240	120
Hepatita cronică virală C	3-4	2.5	170	85
Boala hepatică alcoolică	16.6	4.5	Nu e disponibil	19.3
Boli hepatice grase nealcoolice	13.6	5-8	570	16.2
Steato-hepatita non-alcoolică	12.5	<4	145	3.8

Tabel 1. Epidemiologia la nivel global a bolilor cronice ale ficatului [1]



SCOPUL

Scopul cercetării a fost de a identifica metodele neinvazive cu cea mai mare importanță în diagnosticul și stadializarea fibrozei hepatice pentru managementul personalizat al pacienților.



OBIIECTIVE

1. Studiul etiologiei, patogenezei și evoluției fibrozei hepatice

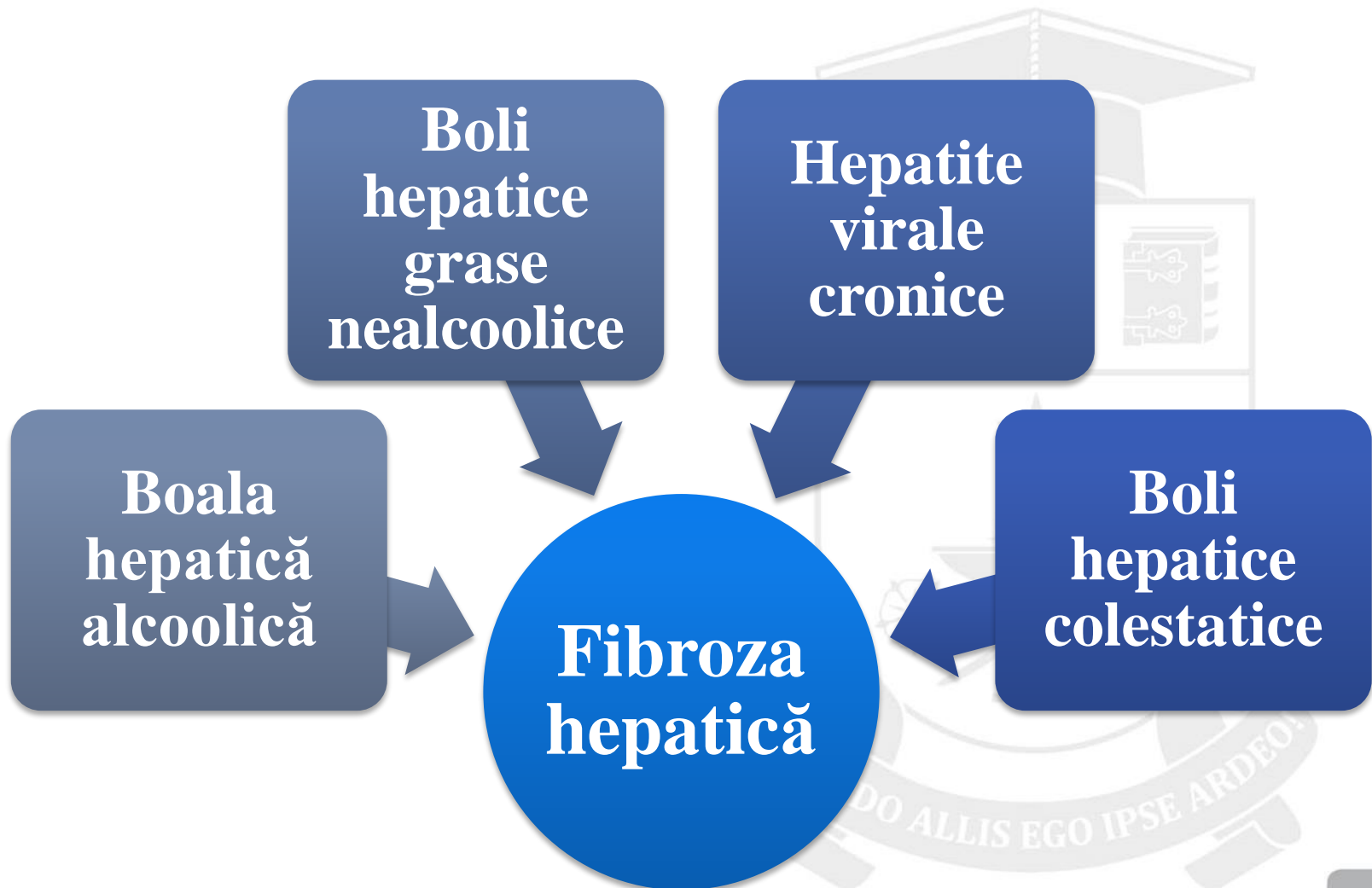
2. Identificarea abordărilor de diagnostic în fibroza hepatică.

3. Stabilirea metodelor neinvazive de diagnostic al fibrozei hepatice și corelarea acestora cu stadiul de evoluție a fibrozei.

4. Evaluarea importanței diagnosticului serologic și imagistic în managementul personalizat al fibrozei hepatice.



ETIOLOGIA FIBROZEI HEPATICE





CONCEPTE PATOGENETICE ÎN DEZVOLTAREA FIBROZEI HEPATICE

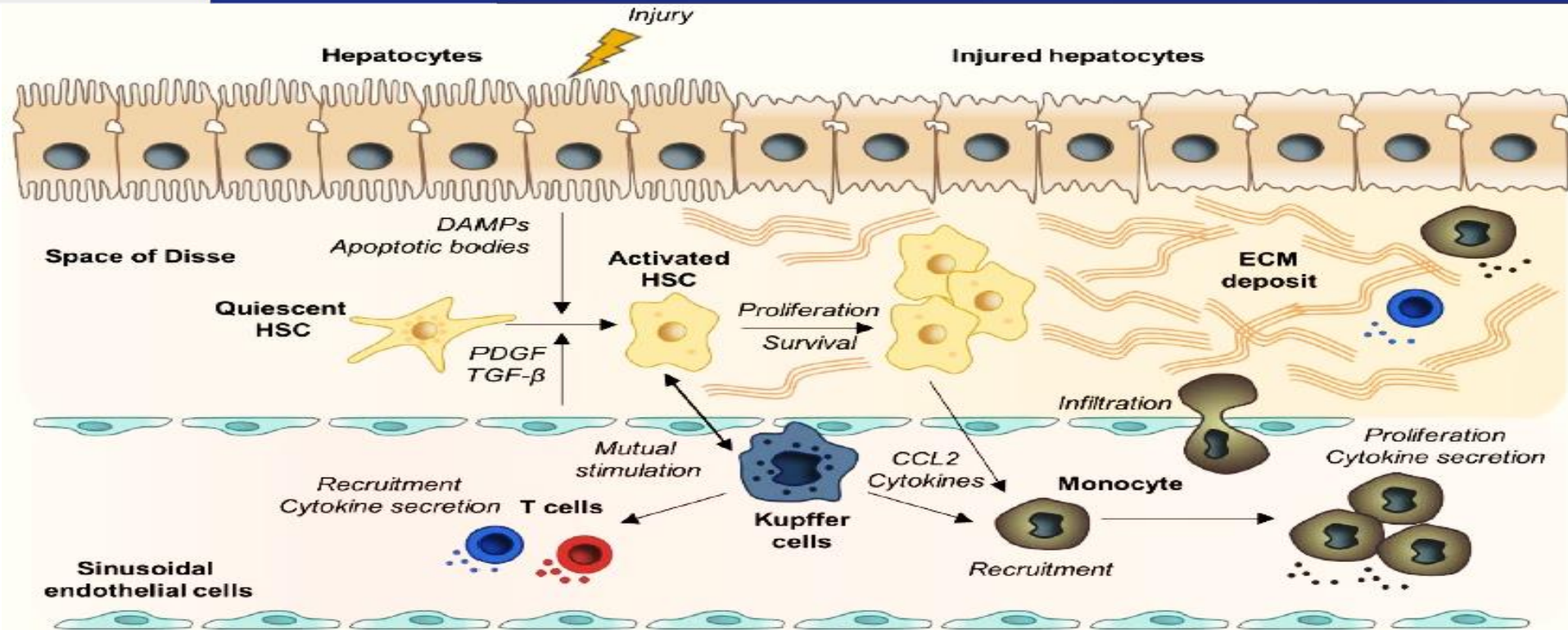


Figura 1. Unele mecanisme ale fibrozei hepatice [2]

Fibroza hepatică se caracterizează prin acumularea progresivă a matricei extracelulare (ECM), care distruge arhitectura fiziologică a ficatului. Patogenetic, bolile toxice, metabolice sau virale duc la deteriorarea hepatocitelor și infiltrarea celulelor imune care activează diferențierea HSC în miofibroblaste producătoare de collagen.

Implicat fiziologic în repararea țesuturilor, la rănirea pe termen scurt, acest proces este echilibrat prin contracararea mecanismelor anti-fibrotice care duc la inactivarea sau apoptoza miofibroblastelor și rezoluția cicatricilor.

În schimb, în bolile hepatice cronice, un dezechilibru al mecanismelor pro-fibrogene și anti-fibrogene determină activarea persistentă a miofibroblastelor proliferante, contractile și migratoare care duc la producerea excesivă de ECM.



CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A FIBROZEI HEPATICE

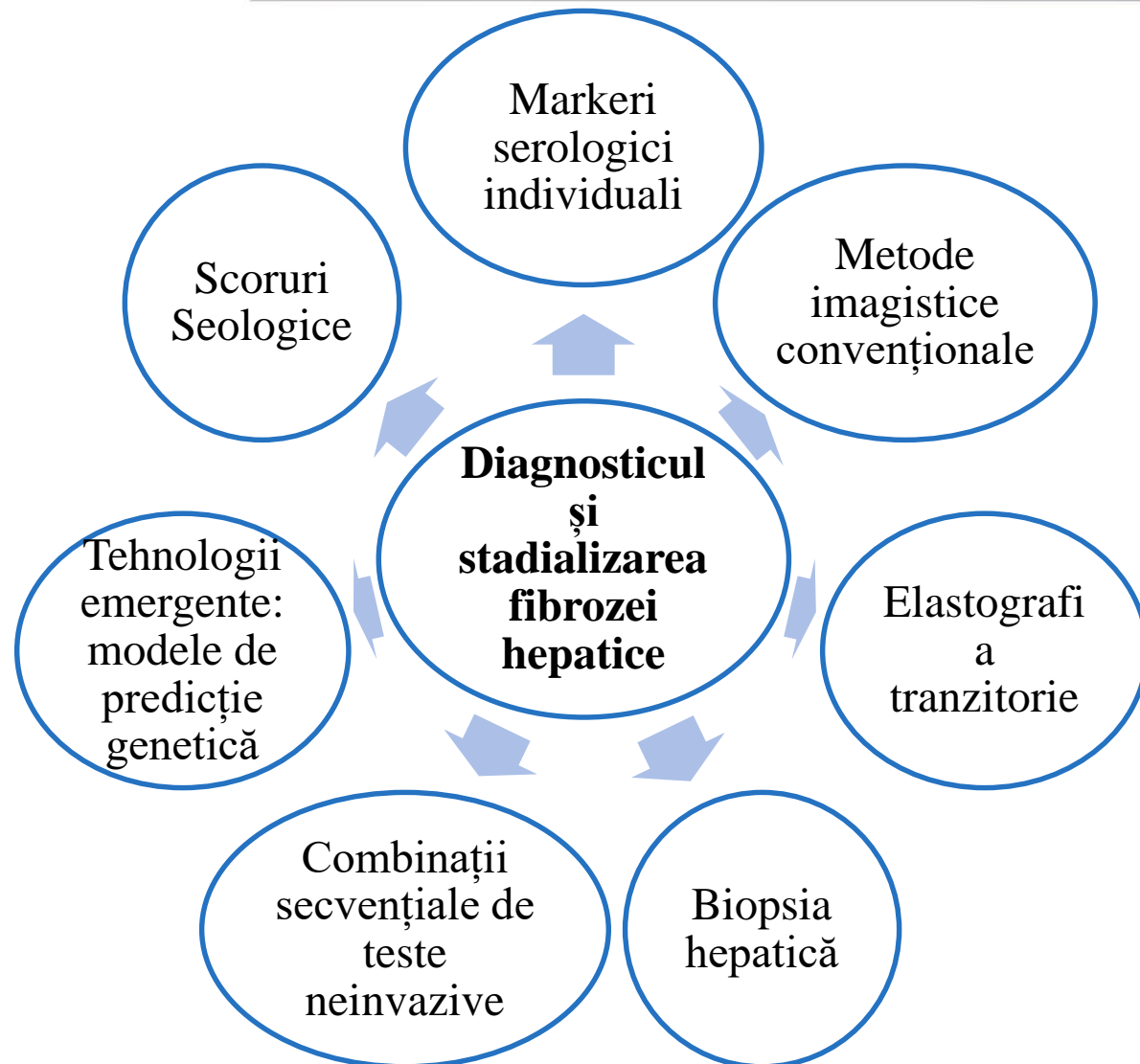


Stadiul	IASL	Batts-Ludwig	Metavir
0	Fără fibroză	Fără fibroză	Fără fibroză
1	Fibroză ușoară	Extindere fibroasă portală	Extindere fibroasă periportală
2	Fibroză moderată	Septuri fibroase rare	Septuri periportale (>1 sept)
3	Fibroză severă	Numeroase septuri	Septuri centro-portale

Tabel 2. Sisteme comparative de notare a stadiului histologic al fibrozei hepatice [3]

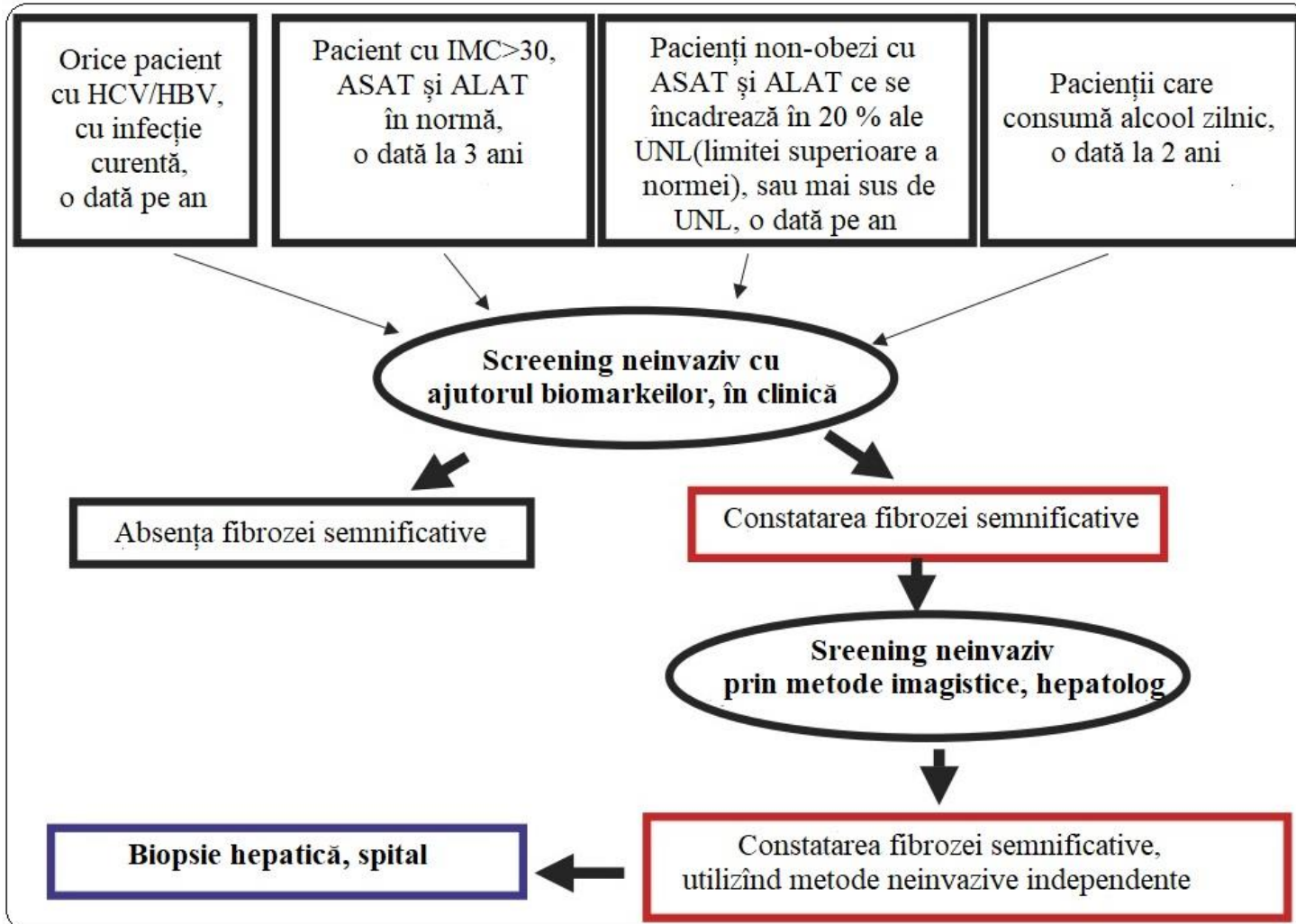


ABORDĂRI DE DIAGNOSTIC A PACIENTULUI SUSPECT CU FIBROZĂ HEPATICĂ





ABORDĂRI DE DIAGNOSTIC A PACIENTULUI SUSPECT CU FIBROZĂ HEPATICE



Arborele decizional în diagnosticul rentabil al fibrozei hepatice a populații mari de pacienți potențiali

Figura 2. Arbore decizional în diagnosticul rentabil al fibrozei hepatice la populații mari de pacienți potențiali [4]



DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE ÎN NAFLD

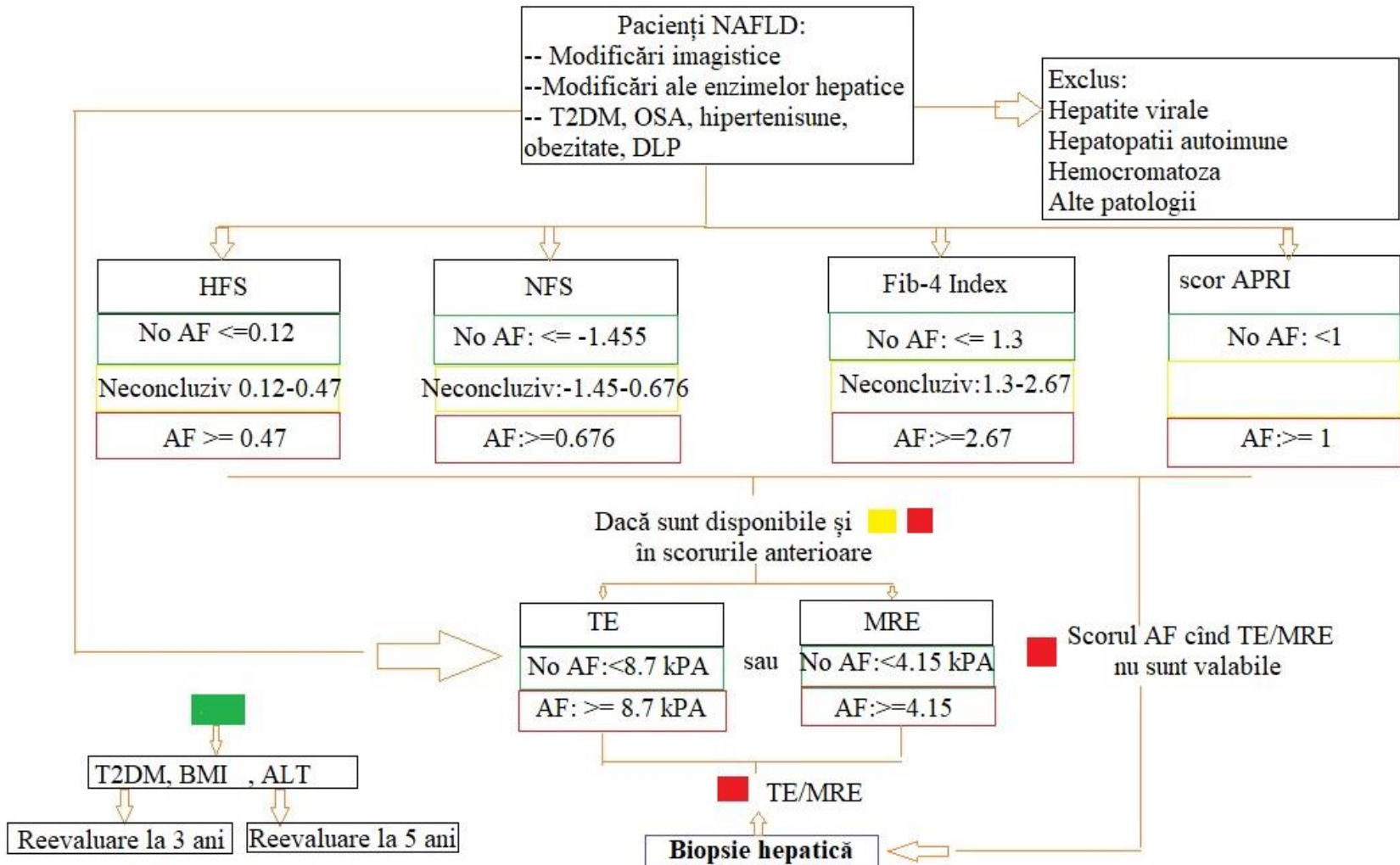


Figura 3. Algoritmul de diagnostic al fibrozei hepatice la pacienții cu NAFLD [5]



DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE ÎN HVC: ALGORITM SAFE

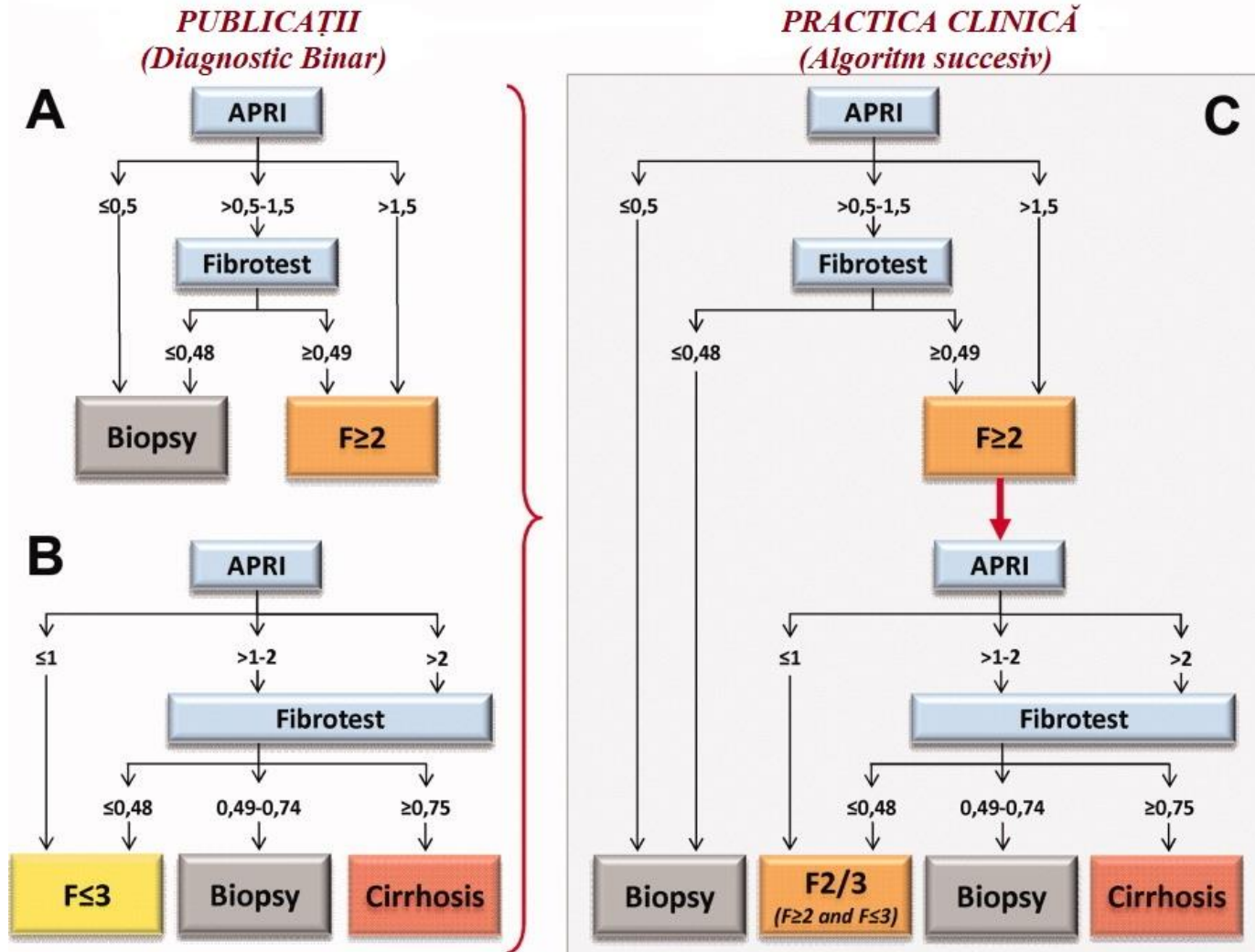
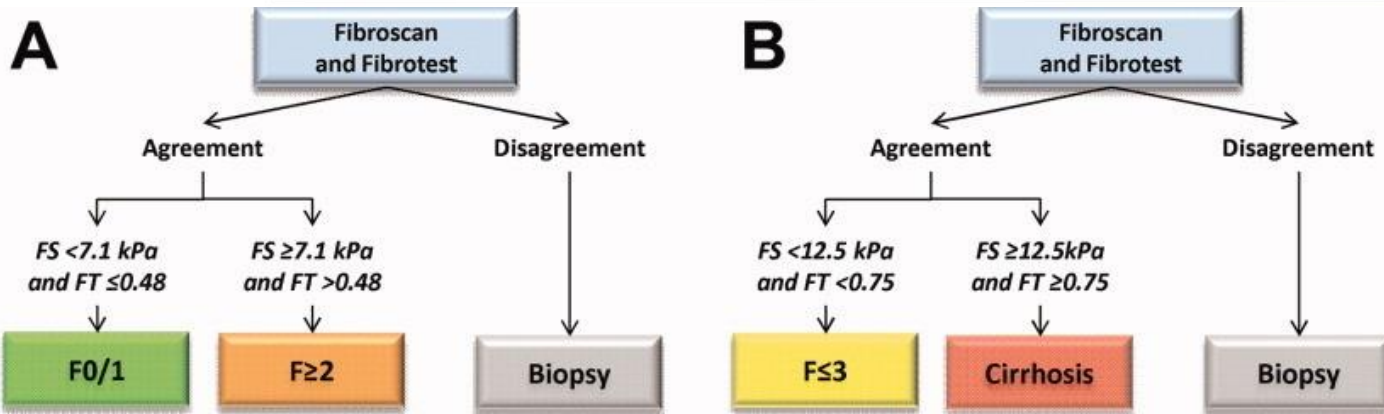


Figura 4. Algoritm secvențial pentru evaluarea fibrozei în HVC (SAFE) [6]

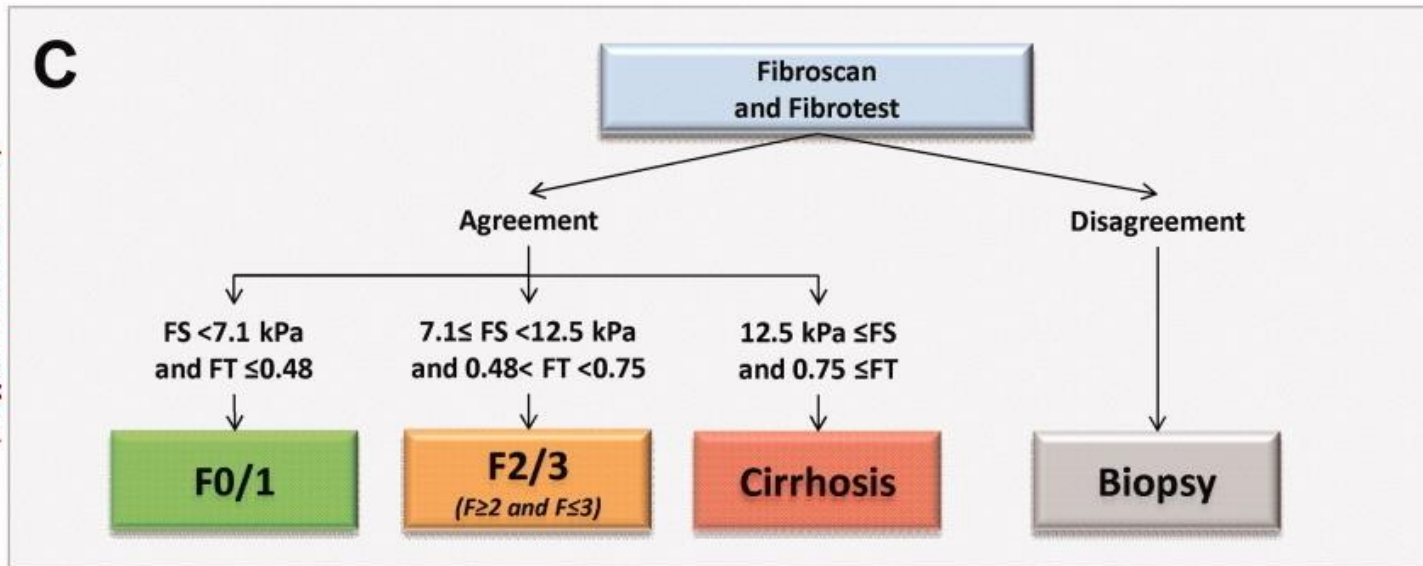


DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE ÎN HVC: ALGORITM BORDEAUX

PUBLICAȚII
(Diagnostic Binar)



PRACTICA CLINICĂ
(Algoritm succesiv)





DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE ÎN HVB, ALD, BOLI HEPATICE COLESTATICE

TE și MRE sunt tehnici neinvazive concepute pentru a evalua indirect fibroza hepatică prin măsurarea rigidității ficatului. Inflamația hepatică contribuie în mod clar la LS și poate fi mai pronunțată la pacienții cu CHB, în special în timpul unei erupții hepatitice sau a reactivării virale. O demonstrație că prezența nivelurilor crescute de ALT poate crește valorile LS descinde din dovezile că după introducerea unei terapii antivirale există o scădere rapidă a LS în paralel cu normalizarea ALT.

Markerii serologici utilizați în diagnosticul fibrozei hepatice sunt: APRI, Fib-4, Fibrotest, Forn's (vîrsta, plachete, gammaglutamiltranspeptidaza gGT, colesterol), GUCI (AST, INR, plachete), Hui's (IMC, plachete, albumina, bilirubina).

Actual este necesar de a **combina** metodele neinvazive, atît serologice cît și imagistice în stabilirea diagnosticului



MARKERI CONTEMPORANI ADIȚIONALII UTILIZAȚII ÎN DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE

Markeri direcți (clasa I)

Metaloproteinaze (MMPs)

Inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor matricei (TIMPs)

Acid hialuronic (HA)

Peptida carboxy terminală Procolagen tip I (PIMP)
Peptida amino-terminală Procolagen tip III (PIIINP)

Factorul de creștere β (TGF- β)



CONCLUZII

1. Fibroza hepatică (FH) reprezintă acumularea excesivă de matrice extracelulară în parenchimul ficatului care se produce atunci când dauna asupra ficatului este determinată de un proces cronic și continuu în cadrul diferitor patologii ca boala hepatică grasă nealcoolică (NAFLD), boala hepatică alcoolică (ALD), hepatite cronice, boli hepatice colestatice, autoimune sau o combinație între ei pentru a produce efecte cumulative, ce condiționează distorsionarea structurii normale a parenchimului ficatului, cu ulterioara afectare a funcției organului.
2. Abordările de diagnostic pentru evaluarea fibrozei hepatice utilizate și în proces de elaborare aplicate în evaluarea clinică bazată pe metode disponibile și emergente sunt sistematizate în algoritm SAFE, algoritm Bordeaux, algoritm în boala hepatică grasă nealcoolică (NAFLD).
3. Managementul și tratamentul personalizat al fibrozei hepatice depind de stabilirea exactă a stadiului bolii, astfel metodele neinvazive, precum biomarkerii serici tradiționali (scorul APRI, Fib-4 index, NFS, HFS, Fibrotest) și contemporani (metaloproteinaze, acidul hialuronic, propeptida carboxi terminală a colagenului tip I și propeptida amino-terminală colagenului tip III, inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor matriceale, factorul de creștere transformator- β), tehnicile imagistice (elastografia tranzitorie, elastografia prin rezonanță magnetică) și metodele indirecte de evaluare (HepaScore, Raportul AST/ALT, FibroSpect II) permit stabilirea unui diagnostic corect în corelare cu clasificarea METAVIR, BattS sau IASL și diminuarea numărului de biopsii hepatice efectuate.
4. Evoluția și perfecționarea metodelor utilizate în tratamentul bolilor cronice hepatice, ce sunt fundamentul evaluării exacte a fibrozei hepatice prin metode neinvazive, este esențială pentru excluderea riscurilor asociate biopsiei, estimarea prognosticului, prezicerea complicațiilor, dezvoltarea strategiilor de tratament personalizat de succes la pacienții cu boli cronice ale ficatului.



BIBLIOGRAFIE

1. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:2-6. doi: 10.1111/liv.13682. PMID: 294274962.
2. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.
3. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012 Sep;8(9):605-7. PMID: 23483859; PMCID: PMC3594956.
4. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011 Aug 17;11:91. doi: 10.1186/1471-230X-11-91. PMID: 21849046; PMCID: PMC3176189
5. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Evaluarea clinică și gestionarea fibrozei hepatice în boala hepatică grasă nealcoolică. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (39): 5919-5943 [PMID: 33132645 DOI: 10.3748 / wjg.v26.i39.5919]
6. J. Boursier et al., "Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: New algorithms are more precise and entirely noninvasive," *Hepatology*, vol. 55, no. 1, pp. 58–67, Jan. 2012, doi: 10.1002/hep.24654.



PUBLICAȚIE

300. NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS

Author: **Cornelia Ghilascu**

Scientific adviser: Tagadiuc Olga, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Introduction. Hepatic fibrosis is a worldwide health issue, whose prognosis; management and potential treatment depend on establishing the accurate diagnosis according to the progression of the disease. Modern medicine studies efficient, safe and non-invasive methods for the assessment of hepatic fibrosis, such as serum biomarkers and imaging techniques: FibroScan elastometry, MRI, ARFI.

Aim of the study. Identification and study of the non-invasive methods for the diagnosis of hepatic fibrosis

Materials and methods. A bibliographic study of scientific literature from 2009-2020 based on Biomed Central, Bio Predictive, ACS Publications data bases was done, with the following search words – hepatic fibrosis, non-invasive diagnosis, fibrotest, biomarker of fibrosis.

Results. Serum biomarkers, used for the assessment of hepatic fibrosis, are classified in: direct biomarkers – Procollagen type I carboxy-terminal peptide (PICP), Procollagen type III amino-terminal peptide (PIIINP), matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs), hyaluronic acid (HA), transforming growth factor β 1 (TGF β 1), laminin, connective tissue growth factor (CTGF); and indirect biomarkers – AST/ALT ratio, coagulation factors, platelet count, γ 2-macroglobulin, γ 2-globulin, γ -globulin, apolipoprotein A1, GGT, total bilirubin. These serum biomarkers are combined in non-invasive scores such as APRI, FibroTest, FIB-4. Transient Ultrasound Elastography or FibroScan measures liver stiffness (elasticity) and allows determining the stage of hepatic fibrosis according to METAVIR score: F1, F2, F3, and F4. MRI can be used to measure hepatic stiffness, and at the same time other associated pathologies.

274

The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors

Conclusions. Management and individualized treatment of hepatic fibrosis depend on establishing an accurate stage diagnosis. Non-invasive methods, serum biomarkers and imaging techniques allow to determine a correct diagnosis and at the same time to minimize the complications. FibroTest, FibroScan and APRI score are methods that showed the highest clinical efficiency. However, recent studies are focused on identifying the correlation between tissue modifications, the results of serum biomarkers and FibroTest, FibroScan and APRI score.

Key words: hepatic fibrosis, non-invasive methods, FibroTest, FibroScan, APRI, biomarker of fibrosis.



Slide



VĂ MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE!

