



Ministerul Educației și Cercetării  
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

---



TEZA DE DOCTORAT  
**Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii portale clinic  
semnificative în cirozele secundare steatozei**  
REZUMAT

CONDUCATOR DE DOCTORAT:  
**PROFESOR DR. TUDOREL CIUREA**

STUDENT-DOCTORAND:  
**SILVIA SOVĂILĂ**

Craiova  
2020

# CUPRINS

## 1. INTRODUCERE

## 2. NIVELUL ACTUAL AL CUNOȘTINȚELOR

2.1 **Ciroza hepatică: epidemiologie, etiologie, tablou clinic**

2.2 **De la ciroză la hipertensiune portală: fiziopatologie, hemodinamică, diagnostic**

2.3 **Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii portale – utilitatea biomarkerilor**

2.4 **De la biomarkeri la scoruri și înapoi la medicina personalizată**

## 3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

3.1 **Obiectivele generale**

3.2 **Metodologia generală a cercetării**

3.3 **Rezultate**

## 4. DISCUȚII

## 5. CONCLUZII

**CUVINTE CHEIE:** hipertensiune portală, predicție, biomarkeri, varice cu risc ridicat

# 1.INTRODUCERE

Până de curând, screeningul pentru hipertensiunea portală clinic semnificativă și varicele cu risc ridicat s-au bazat pe o procedură invazivă. Consensul de la Baveno VI din 2015 privind hipertensiunea portală a propus, pentru prima dată, biomarkeri neinvazivi (trombocite și rigiditate hepatică) pentru a viza mai bine pacienții cu risc în vederea screeningului endoscopic[18]. Această combinație are o sensibilitate ridicată dar specificitate scăzută pentru varice esofagiene și extrasă în principal din studii unde predomină etiologia virală a cirozei. Ne așteptăm ca această combinație de biomarkeri să funcționeze mai puțin bine în ciroza asociată steatozei. Scopul acestui studiu urmărește evaluarea biomarkerilor clinici și biologici care se pot corela cu varice de risc ridicat la pacienții cirofici de etiologie non-virală.

## 2. NIVELUL ACTUAL AL CUNOȘTIŢELOR

### 2.1 **Ciroza hepatică: epidemiologie, etiologie, tablou clinic**

Boala hepatică cronică și ciroza sunt patologii cu morbiditate și mortalitate înaltă, responsabile pentru 1.95% din totalul deceselor la nivel global[1]. Incidența acesteia este în scădere datorită apariției opțiunilor terapeutice eficiente contra virusurilor hepatotrope, însă în creștere datorită celor metabolice (steatohepatita nonalcoolică) și toxice [2-5].

Etiologia cirozei este legată de etiologia hepatopatiei subiacente. În majoritatea cazurilor etiologia cirozei este plurifactorială iar predispoziția genetică[6], asocierea de mai mulți factori etiologici, nutriția, joacă un rol important în viteză de evoluție a hepatopatiei cronice spre stadiul de ciroză. Aspectul morfopatologic diferă în funcție de etiologie.

Tabloul clinic este de obicei insidios, în stadiile incipiente fiind frecvent asimptomatic. Ficatul este un organ complex cu multiple funcții, incluzând metabolismul carbohidraților, grăsimilor, proteinelor și medicamentelor, funcții de

sinteză, funcții de depozitare, funcții digestive, funcții excretorii și funcții imunologice[7]. În contextul progresiei pot apărea manifestări de insuficiență de organ cu deficite de sinteză hepato-celulară, și cu apariția semnelor clinice asociate tulburărilor de eliminare a bilei și secundare creșterii presiunii în sistemul port. Prezentarea clinică sistemică este și ea dependentă de teren (vârstă, comorbidități, polimorfism genetic) și etiologie.

## **2.2 De la ciroză la hipertensiune portală: fiziopatologie, hemodinamică, diagnostic**

Boala hepatică rămâne un model complex de modificări în cascadă încă doar parțial înțeles. În funcție de etiologie, mecanismele de fibrinogeneză pot diferi. **Steatohepatita non-alcoolică** (NASH) implică nu numai steatoză ci și inflamație, care la unii pacienți este asociată cu fibroză progresivă, ciroză și ocazional carcinom hepato-celular. Acest proces pare a fi determinat de lipotoxicitatea indusă de rezistența la insulină și de disfuncțiile metabolismului celular și, în cele din urmă, avansează către apoptoză cronică, fibroză și ciroză. De la hepatocite și celule imune la țesutul adipos și endoteliu, mai mulți actori celulari sunt implicați în evoluția NASH. Acțiunea lor este modulată de predispoziția genetică și de factori de mediu precum dieta și microbiotul intestinal. În **steatohepatita alcoolică**, triggerul este toxicitatea alcoolului. Toxicitatea directă a alcoolului duce la disfuncția metabolismului lipidic intracelular hepatic, căile de hepato-fibroză având componente comune cu steatohepatita non alcoolică: apoptoza ca mecanism central, cu activarea macrofagelor și celulelor stelate secundar.

Aceste căi diferă de cele regăsite în hepatitele virale. În **hepatita C**, răspunsul imun înăscut este prima linie de apărare, cu rol în limitarea replicării virale[8]. Celulele dendritice, NK și NKT atacă nespecific celulele infectate. Autofagia, un alt mecanism declanșat în contextul infecției virale C, este stimulată direct de virus și prin stres la nivelul reticulului endoplasmatic[9]. Răspunsul imun adaptativ apare într-o a doua fază prin atragerea limfocite B și T în urma migrării celulelor dendritice activate în țesuturile limfoide. În **hepatita virală B** răspunsul

imun adaptativ este responsabil de patogeniza hepatopatiei cronice, dar și de clearance-ul viral [10, 11]. Limfocitele T citotoxice sunt responsabile de reacție severă necro-inflamatorie hepatică după expunerea la Ag HBS. Persistența infecției apare în cazul unui răspuns slab, secundar unui număr sau activității limfocitelor T CD8 insuficiente[12].

Deși căile imune sunt diferite, infecțiile cronice cu virusul B sau C duc la o distrugere a hepatocitelor cu modificări arhitecturale și ciroză. Tot indiferent de etiologia cirozei, creșterea presiunii portale apare în paralel cu evoluția fibrozei[13]. Hipertensiunea portală este un model dinamic de interacțiune între agentul agresor, diferitele celule, mediatori și teren. Ea presupune mai multe mecanisme coroborate, respectiv un mecanism pur mecanic, rezultat din modificarea arhitecturii hepatice, un mecanism adaptativ la nivel de tonus al unității vasculare, un mecanism angiogenetic și nu în ultimul rând, unul de apariție a șunturilor porto-sistemice.

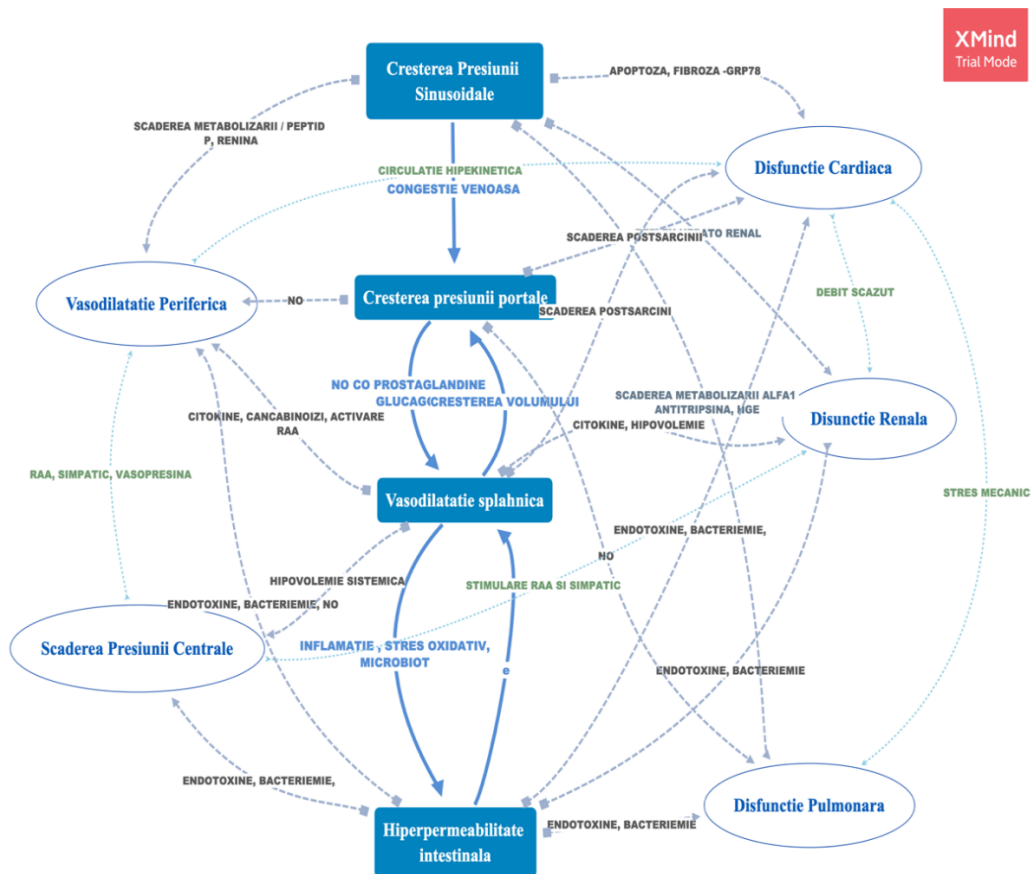


Figura 1. Modificările hemodinamice din ciroză

Din punct de vedere hemodinamic, ciroza este asociată cu modificări locale dar și sistemice secundare interacțiunii unor factori mecanici, celulari și umorali. Interacțiunile între acestea sunt complexe și doar parțial cunoscute (Figura 1).

Diagnosticul hipertensiunii portale rămâne în principal invaziv, prin măsurarea directă a gradientului porto-sistemic sau prin endoscopie. La valori ale gradientului porto-sistemic sub 10 mmHg, manifestările clinice sunt în general absente. La valori peste 10 mmHg el prezice apariția varicelor esofagiene iar la valori peste 20 mmHg prezice sângerarea variceală și mortalitatea[14]. Hipertensiunea portală clinic relevantă corespunde existenței unor varice esofagiene de talie mare, la risc de sângerare. Diagnosticul și stadializarea precoce și precisă a bolii hepatice și a hipertensiunii portale sunt cruciale[15] deoarece intervențiile terapeutice au condus la o scădere a mortalității de la >30-40% în anii '90 la 7-12% în 2015[16] dar doar atunci când sunt realizate în fereastra terapeutică potrivită.

### **2.3 Diagnosticul neinvaziv al hipertensiunii portale – utilitatea biomarkerilor**

Diagnosticul invaziv este grevat de o serie de factori limitanți cum sunt accesul la mijloacele tehnice, toleranța și complicațiile. Măsurarea directă a presiunii porte sau a gradientului porto-sistemic sunt rezervate câtorva centre de cercetare iar aplicabilitatea în viața reală e limitată. Endoscopia este consumatoare de resurse și rămâne un test de screening invaziv cu toleranță mediocră. Pentru facilitarea procesului de urmărire se propun o serie de biomarkeri neinvazivi asociați cu existența hipertensiunii portale clinic semnificative.

Biomarkerii sunt prin definiție caracteristici obiective, cuantificabile ale proceselor biologice[17]. Ultimele recomandări ale Consensului de la Baveno (VI) au făcut primul pas spre o urmărire neinvazivă a hipertensiunii portale prin introducerea a 2 biomarkeri, respectiv numărul trombocitelor și rigiditatea parenchimului măsurată cu elastometria tranzitorie[18]. *Biomarkerii clinici* nu au fost evaluați în contextul hipertensiunii portale. Dintre *biomarkerii biologici*, o parte au arătat o corelație cu existența hipertensiunii portale clinic manifestă - trombopenia și timpul de protrombină, iar alții sunt evaluați în principal în contextul

de marker de fibroză - acidul hialuronic, alfa-2-macroglobulina sau haptoglobina. BNP-ul poate fi interesant ca biomarker de hipertensiune portală ținând cont de legătura strânsă între apariția cardiomiopatiei hiperchinetice și hipertensiunea portală, iar markerii de inflamație ca procalcitonina sau CRP-ul în contextul translocației bacteriene prezente. Biomarkerii imagistici pot oferi informații morfologice (dimensiunea ficatului, splinei sau a vaselor) iar tehnicile Doppler oferă informații dinamice ale fluxului sanguin. Ambele tehnici au fost deja evaluate în predicția existenței hipertensiunii portale. Elastometria - prin metoda tranzitorie (FibroScan) - este relativ bine documentată în evaluarea hipertensiunii portale din ciroza de etiologie virală.

Ținând cont de limitele capacității unui singur biomarker de a prezice existența hipertensiunii portale clinic manifeste și de evoluția cumva liniară a acesteia cu fibroza, scorurile consacrate predictive ale fibrozei au fost și ele deja testate în diagnosticul neinvaziv.

Deși incluși în recomandările internaționale, niciunul din acești biomarkeri nu ține cu adevărat cont de particularitățile etiologice sau de teren ale pacientului cirotic.

## **2.4 De la biomarkeri la scoruri și înapoi la medicina personalizată**

Rolurile biomarkerilor sunt multiple : pot ajuta la înțelegerea bolii sau a riscului de boală, pot să ajute la luarea de decizii clinice sau să motiveze pacientul să facă schimbări de comportament care să îmbunătățească sănătatea. Cirroza este o boală heterogenă, în funcție de etiologia și mecanismele implicate în apariția ei se poate considera că și biomarkeri cu cea mai mare sensibilitate/specificitate vor diferi în concordanță. În funcție de prioritățile fiecărei persoane, de backgroundul social și economic, de percepția asupra bolii, în limitele cunoștințelor actuale despre boala respectivă, biomarkerii care încadrează într-o anumită categorie de risc pot ajuta la luarea deciziei planului de investigații și tratamente adaptate la pacient. Standardizarea poate ajuta la personalizarea medicinei.

### 3. CONTRIBUȚIA PERSONALA

#### 3.1 Obiectivele generale

**Obiectivul principal** al studiului cantitativ este identificarea biomarkerilor neinvaizivi clinici, biologici sau ecografici, la pacienții cirofici, cu capacitate de prezicere a existenței varicelor esofagiene cu risc de sângerare.

#### 3.2 Metodologia generală a cercetării

Este un **studiu de cohortă, monocentric** (Spitalul Regional Charleville, Franța) **transversal, observațional - care are ca obiectiv evaluarea biomarkerilor cu rol în** identificarea neinvazivă a pacienților cu varice esofagiene la risc de sângerare.

Este un studiu “real life” al pacienților cu ciroză non-virală. Toți pacienții cu ciroză suspectată care au avut efectuată o gastroscopie au fost incluși, în mod prospectiv, timp de 8 luni la sfârșitul anului 2016 și la începutul lui 2017.

Protocolul de studiu a fost acceptat de comitetul de etică al instituției (iunie 2016), iar explorările au fost considerate parte a practicii clinice standard (articolele L.1121-1 paragraful 1 și R1121-2, Codul francez de sănătate publică). Consimțământul informat al pacienților a fost documentat. Datele au fost analizate în format anonim.

**Populația studiului:** Pacienți cu boală hepatică confirmată și endoscopie digestivă recentă fără patologii asociate din lista criteriilor de excludere.

**Criterii de includere:** adulți (18-75 de ani) cu o patologie hepatică de tip ciroză confirmată pe minim 2 teste concordante (APRI și Fib4), care își exprimă acordul scris pentru participare și au realizat-o cu endoscopie recentă.

**Criterii de excludere:** Boala extra-hepatică necontrolată sau cu prognostic limitat (6 luni); Insuficiență renală cronică stadiul IV-V; insuficiență cardiacă NYHA III-IV; Antecedente de ligatură endoscopică.



## **Colectarea datelor și variabilele**

*Endoscopie GI superioară* -Examenul endoscopic al esofagului, stomacului și duodenului a fost efectuat cu ajutorul unui dispozitiv Exera III (Olympus TM) în conformitate cu ghidul "Société naționale française de gastro-entérologie (SNFGE)" de către oricare dintre cei patru gastroenterologi locali și au fost documentate anumite modificări sugestive (fotografii). Varicele au fost clasificate în absente, mici, medii sau mari și au fost notate semnele roșii în conformitate cu standardele internaționale. Se referă la "varicele cu risc ridicat" în prezența varicelor medii sau mari sau a varicelor mici cu semne roșii.

*Biomarkeri*- Următorii biomarkeri biologici documentați au fost: hemoglobina, trombocitele, albumina, timpul de protrombină, bilirubina totală, TGO și TGP, GGT, fosfataza alcalină, creatinina, colesterolul total, proteina C reactivă, procalcitonina, BNP, lactatul venos, acid hialuronic, , alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A2.

Următoarele variabile au fost considerate ca potențiale confunderi: demografice, comorbiditate, tratament la incluziune, consumul de alcool, antecedente medicale anterioare, semne vitale și clinice, infecții suspectate și site-ul, date de laborator. Datele privind fiecare dintre acești factori au fost colectate din dosarul medical al pacientului.

*Scorurile compuse* utilizate au fost: APRI , Hepascore, FIB4, MELD, LOK, Child Pugh, indicele de comorbiditate Charlson.

La toți pacienții s-au efectuat studii imagistice (ecografie, CT sau RMN abdominal) care să documenteze mărimea ficatului și a portalului, mărimea splinei cu diametrul bipolar și eventualele semne de hipertensiune portală.

*Rigiditatea ficatului* a fost evaluată fie în spitalizare, fie în ambulator, prin elastografie tranzitorie (TE), cu o probă standard de către un operator experiment. (Fibroscan, Echosens, modelul 402).

Pentru a asigura obiectivitatea informațiilor, profesioniștii care efectuează toate testele de laborator și tehnicile de imagistică nu au avut la dispoziție datele clinice și endoscopice ale subiecților.

**Considerente etice-** Este vorba de un studiu de evaluare a practicilor curente, pacienții beneficiind de o urmărire care se încadrează în recomandările actuale ale societăților savante de specialitate. A fost obținut consimțământul informat al pacientului. Studiul a fost aprobat de comisia de etică a centrului principal (Spitalul Charleville Meizeres). Datele cu caracter confidențial se vor trata conform prevederilor legale în vigoare. Se estimează că raportul beneficiu / risc este pozitiv în cazul pacientului, fără nici o problemă indusă specific de măsurătorile realizate în cadrul studiului.

**Analiza statistică** a fost efectuată utilizând SPSS v22.0 (IBM, Chicago, Illinois), iar o valoare  $p < .05$  a fost considerată semnificativă. Variabilele binare au fost evaluate conform frecvențelor. Datele descriptive cu distribuție normală (skewness  $> 0.5$ ) sunt prezentate ca Medie/Deviație standard, datele cu distribuția non normală sunt prezentate ca Mediana /IQR. Valorile lipsă au fost înlocuite cu media variabilei. Diferențele statistice dintre grupuri au fost analizate utilizând testul Mann-Whitney U, testul Fisher sau Chi-square în funcție de tipul de distribuție. Corelația cu criteriul principal a fost evaluată utilizând coeficientul r de corelație Pearson sau rho ai lui Spearman. A fost calculată aria de sub curba (AUC). Au fost calculate valorile cut-off pentru o sensibilitate maximă, pentru o specificitate maximă și pentru o sensibilitate /specificitate maximă pentru variabilele asociate semnificativ cu existența varicelor esofagiene cu risc de sângerare. Au fost extrase valorile predictive pozitivă și negativă. În urma realizării unei regresii logistice binare a fost realizat un model bazat pe aceste cut-off-uri incluzând variabilele cu capacitate discriminativă statistic între cele două grupuri.

### **3.3 Rezultate**

Populația studiului este formată din 50 de pacienți, din care 41 incluși în analiza finală. Aceștia au o vârstă medie de 60 ani și sunt 26 bărbați și 15 femei. Dintre pacienții excluși din analiză, un pacient avea criteriu de excludere (neoplazie nou diagnosticată) și un pacient și-a retras consimțământul pentru participare la

studiu. 7 Pacienți aveau hepatopatie cronică, precirotică. Etiologia cirozei în populația studiată este în special alcoolică la 25 pacienți, NASH la 6 pacienți și 10 pacienți cu origine mixtă (alcool și NASH). Ascita este prezentă la 24 de pacienți, 6 pacienți asociază diferite grade de encefalopatie clinic manifestă, albumina medie este la 29g/dl, bilirubina medie la 20mg/dl, timpul de protrombină la 66% iar valoarea medie a trombocitelor este de 150.000/mm<sup>3</sup>. Scorul CHILD mediu este 8 și scorul MELD 10.

	Varice cu risc înalt de sângerare (N=19)		Varice cu risc scăzut de sângerare (N=22)		p
Trombocite (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	87.5	60	119	71	.077
Creatinina (mcmol/l)	70	39	68.5	30	.663
ALT(UI/l)	25.5	29	26	16	.765
Gamma-GT(UI/l)	141	209	96.5	113	.440
Bilirubina totală (mcmol/l)	25	25	10.93	9.88	.099
Colesterol total (mmol/l)	1.065	0.40	1.33	0.38	.152
Alpha 2 macroglobulină (g/l)	1.98	0.74	2.085	0.85	.964
Acid hialuronic (mcg/l)	610	767	147	224	.000*
Apolipoproteina A2 (g/l) <sup>#</sup>	0.87	0.32	1.09	0.30	.054
BNP (pg/ml) <sup>#</sup>	205	253	132	152	.309
Albumina(g/dl) <sup>#</sup>	26.89	5.7	30.86	6.95	.058
TP non AVK <sup>#</sup>	55.84	15.15	73.74	19.44	.004*
Hemoglobina (g/l) <sup>#</sup>	10.15	1.88	11.24	2.28	.108
AST (UI/l) <sup>#</sup>	63.61	27.98	57.41	31.71	.521
LOK	0.984	0.07	0.9295	0.21	.053
HepaScor	1	0	0.962	0.26	.001*
MELD	12.16	3.24	10.45	4.95	.067
Scorul Child <sup>#</sup>	8.11	1.32	7.69	2	.439
FORNS <sup>#</sup>	11.06	1.60	9.77	1.56	.013*
Dimensiunea splinei <sup>#</sup>	14.32	2.26	12.72	2.28	.031*
Fibroscan (Kpa) <sup>#</sup>	57.88	15.48	48.44	17.89	.096

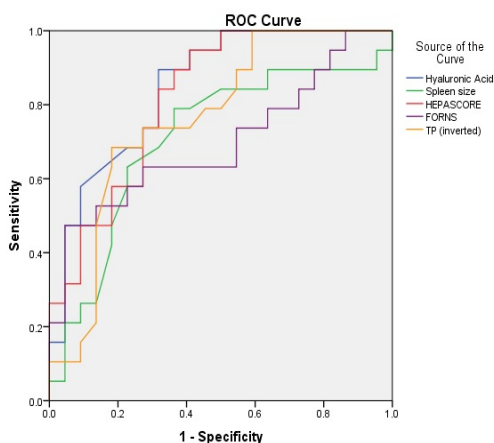
Tabel 1. Varice esofagiene cu risc crescut de sângerare versus risc scăzut de sângerare. Rezultatele sunt prezentate ca median/IQR .p\* semnificativ statistic: Mann-Whitney U dacă nu se recomandă altfel (biomarkerii cu distribuție normală sunt prezentați medie/SD, p\* semnificativ statistic:t-test (<sup>#</sup>))

Endoscopic, varicele esofagiene au fost regăsite la 25 de pacienți, respectiv de gradul 1 la 6 pacienți, de grad 2 la 13 pacienți și de grad 3 la 6 pacienți. Markerii cu potențial discriminatoriu în hipertensiunea portală, în populația cu varice la risc de sângerare versus populația cu risc scăzut, sunt prezentate în Tabelul 1.

Acidul hialuronic, TP-ul și dimensiunea splinei sunt semnificativ asociate cu existența varicelor esofagiene. Scorurile de fibroză hepatică Hepascore și Forns au arătat și ele diferențe semnificative între cele două grupuri. Valorile detaliate sunt prezentate în Tabelul 1. Datorită absenței nejustificate a mai mult de 20% din valori, variabila Haptoglobină nu a putut fi utilizată. Elastometria a fost efectuată la 29 dintre cei 41 pacienți, dintre care 22 (53%) au avut măsurători valide, 7(17%) pacienți au fost eșecuri datorate obezității, edemului sau ascitei.

### Corelarea dintre markerii non-invazivi și varicele cu risc ridicat de sângerare

Pentru biomarkerii asociați semnificativ cu hipertensiunea portală a fost analizată aria sub curbă pentru sensibilitatea și specificitatea diagnosticului de varice esofagiene de talie mare, prezentată în tabelul 2 și Figura 2, comparativ cu criteriile Baveno VI.



	AUC	95%CI	P
<b>FIBROSCAN</b>	0,708	0,485-0,931	,099
<b>Trombocite</b>	0,664	0,492-0,836	,077
<b>A Hialuronic</b>	0,866	0,730-0,964	,000*
<b>Dim Splinei</b>	0,708	0,541-0,875	,023*
<b>TP</b>	0,763	0,615-0,912	,004*
<b>HEPASCORE</b>	0,821	0,694-0,947	.000*
<b>FORNS</b>	0,696	0,529-0,864	.032*

Tabelul 2 și Figura 2. AUC-ul biomarkerilor cu semnificație statistică

## Comparația preciziei predictive a hipertensiunii portale semnificative clinic între criteriile Baveno față de acidul hialuronic, TP și dimensiunea splinei

Screeningul cu ajutorul criteriilor Baveno ar fi fost posibil la toți pacienții, chiar și atunci când lipsește valoarea unuia din biomarkeri. Aceste criterii compuse (ciroză decompensată, trombocite mai mici de 150.000 / mmc sau Fibroscanul peste 20 kPa) au avut o NPV de 0,75 și un PPV de 0,486 pentru varicele cu risc crescut.

	VALAORE	SENSIBILITATE/SPECIFICITATE
<b>A Hialuronic</b>	<169mcg/l	Sensibilitate maximă
	>1400 mcg/l	Specificitate maximă
<b>TP</b>	> 82%	Sensibilitate maximă
	<60%	Spacificitate maximă
<b>Dim Splinei</b>	<8cm	Sensibilitate maximă
	>17.5cm	Specificitate maximă

Tabelul 3. Sensibilitatea și specificitatea maximă pentru existența varicelor esofagiene cu risc hemoragic.

Acidul hialuronic, cu un cut-off de 361,5 mcg / l (suma maximă de specificitate și sensibilitate) a avut PPV la 0,70 și NPV la 0,88. Comparativ cu criteriile Baveno, acidul hialuronic reclasifică corect 11 (26%) pacienți. Clasifică greșit 2 (4,9%) dintre pacienți și nu schimbă clasificarea la 28 de pacienți (68,3%).

Dimensiunea splinei, cu un cut-off de 13,5 cm (suma maximă a specificității și sensibilității) are VPP la 0,40 și VPN la 0,785. În comparație cu discriminantul Baveno, dimensiunea splinei reclasifică corect 1 pacient (2,5%). Clasifică greșit 3 (7,5%) dintre pacienți și nu schimbă clasificarea în 37 (90%).

TP-ul , cu un cut-off la 59,5% (suma maximă a sensibilității și specificității), are VPP la 0,722 și VPN la 0,74. Comparativ cu discriminantul Baveno, TP reclasifică corect 8 pacienți (19,5%). Clasifică greșit 2 (4,9%) dintre pacienți și nu schimbă clasificarea în 31 (75%).

**Analiza multivariată.** A fost efectuată o regresie binară pentru a evalua efectul TP, a dimensiunii splinei și a acidului hialuronic asupra probabilității apariției varicelor cu risc ridicat de sângerare. Modelul logistic a fost statistic semnificativ cu valoarea

lui Chis q 21.831 cu  $p < .0001$ . Dimensiunea splinei și acidul hialuronic au avut un aport independent la valoarea de predicție a modelului. Odds ratio pentru o incrementare a unității de măsură a mărimii splinei (cm) și a acidului hialuronic (mcg / l) au fost, respectiv, 1,494 (1,002-2,227;  $p = 0,049$ ) și 1,004 (1,001-1,007;  $p = 0,014$ ). Pentru fiecare creștere de 50 mcg / l de acid hialuronic, OR este 1,225 (1,042-1,440;  $p = 0,144$ ).

### Modelul maxim de sensibilitate / specificitate pentru varicele cu risc ridicat

Modelul continuu a avut o valoare predictivă estimată printr-un AUROC de 0,88 în cohorta de derivare. Modelul categoric cu categorii date de specificitatea absolută - specificitatea maximă și sensibilitatea absolută pentru acidul hialuronic, TP și mărimea splinei au avut o AUROC de 0,926 cu IC 95% de 0,851-1 și  $p < 0,001$ .

	CUT OFF	SENSI	SPEC	PPV	NPV
<b>FIBROSCAN</b>	20Kpa	1	0.3	0.63	1
<b>TROMBOCITE</b>	150/l	0.83	0.27	0.48	0.66
<b>CRITERIILE BAVENO</b>		0.94	0.14	0.5	0.75
<b>TP</b> SENSIBILITATE/SPECIFICITATE MAXIMA	59.5%	0.68	0.77	0.72	0.74
<b>TP SENSIBILITATE MAXIMA</b>	82%	1	0.36	0.57	1
<b>A HIALURONIC</b> SENSIBILITATE/SPECIFICITATE MAX	361mcg/dl	0.89	0.68	0.70	0.88
<b>A HIALURONIC</b> SENSIBILITATE MAXIMA	169mcg/dl	1	0.5	0.63	1
<b>DIM SPLINA</b> SENSIBILITATE/SPECIFICITATE MAX	13.5cm	0.84	0.5	0.59	0.78
<b>DIMENSIUNE SPLINA</b> SENSIBILITATE MAXIMA	8cm	1	0	0.46	1

Tabel 4 Modelul maxim de sensibilitate / specificitate pentru varicele cu risc ridicat

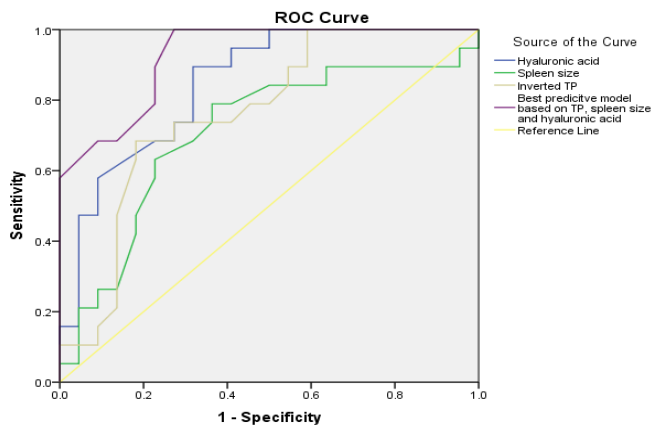


Figura 3 Modelul AUC maxim de sensibilitate / specificitate pentru varicele cu risc ridicat versus valorile individuale

Diagonal segments are produced by ties.

## 4. DISCUȚII

Lucrarea noastră arată că în ciroza portală non-virală hipertensiunea portală și varicele cu risc ridicat sunt dificil de prevăzut cu instrumentele clasice. În acest rol ar putea fi utili biomarkeri ușor disponibili, cum ar fi acidul hialuronic, dimensiunea splinei și timpul de protrombină.

Consensul BAVENO VI privind hipertensiunea portală a propus un ghid pentru depistarea varicelor esofagiene la pacienții cirofici care folosește 3 discriminanți categorici non-invazivi: ciroză compensată, rigiditate hepatică și valoarea trombocitelor[18]. Aceste 3 biomarkeri sunt extrași din studii cu populații destul de mari de hepatită virală. În studiul nostru cu o populație de pacienți cirofici cu origine steatozică, atât alcoolică cât și dismetabolică, cei 3 discriminanți BAVENO, singuri sau combinați, au sensibilitate relativ înaltă însă specificitate foarte joasă pentru varicele esofagiene cu risc hemoragic.

Măsurători de rigiditate hepatică au fost posibile la numai 22 din cei 41 de pacienți. La acești pacienți, rigiditatea hepatică a fost predictivă pentru varicele cu risc ridicat, cu AUC de .708, cu o sensibilitate de 100% însă specificitatea a fost de doar 30%. Am considerat că eșecul s-a datorat factorilor obiectivi (ascită, obezitate, edem de perete) la 9 pacienți, în timp ce la 12 pacienți complianța a fost principalul motor. Disponibilitatea Fibroscanului sau a altor măsurători de rigiditate hepatică este limitată, operator dependentă și consumă mult timp[19].

Trombocitopenia a fost un predictor slab al varicelor cu risc ridicat, deoarece a fost prezent la 31 dintre cei 41 de pacienți. Etiologia sa în ciroză este complexă cu o prevalență preconizată de 64-84%. Consumul de alcool dar și carențele alimentare la o parte din pacienții cirofici sunt cunoscute a avea un impact negativ [20-22], deci acest rezultat era așteptat la populația noastră.

În studiul nostru, aplicarea criteriile BAVENO VI pentru screening-ul hipertensiunii arteriale, ar fi generat o endoscopie de screening la aproape toți pacienții și ar fi ratat identificarea unui pacient cu varice cu risc ridicat.

Pacienții cu ciroză legată de steatoză au diferite proprietăți morfofuncționale hematologice, biochimice și hepatice în comparație cu pacienții cu hepatopatii de altă origine. Utilitatea unor biomarkeri derivați de ciroză virală în acest context pare a fi limitată. Am identificat 3 biomarkeri cu o excelentă capacitate de predicție a hipertensiunii portale și a varicelor cu risc ridicat în boala legată de steatoză: acid hialuronic, TP și mărimea splinei.

Fibroza hepatică este un proces dinamic, evolutiv și pare să fie principalul motor al hipertensiunii portale. Acidul hialuronic, un cunoscut marker al anomaliilor matricei extracelulare care apar în ciroză este, de asemenea, un marker potențial al hipertensiunii portale. Rolul său în predicția hipertensiunii portale a fost evaluat în 1991. Nu a existat nicio corelație între valorile acidului hialuronic cu hipertensiunea portală, dar reducerea pentru presiunea portală a fost stabilită la 5 mmHg, cu mult sub valoarea acceptată de 10 mmHg pentru semnificație clinică[23]. A fost asociat anterior cu riscul de dezvoltare a varicelor esofagiene în ciroza virală. Acidul hialuronic este, de asemenea, un excelent predictor al existenței varicelor cu risc ridicat în studiul nostru.

Timpul protrombinei, un biomarker de hemostază utilizat pe scară largă în ciroză nu este predictiv pentru coagulopatia cirozei, dar pare să fie un marker predictor de sângerare variceală. Acest lucru se datorează probabil capacității sale discriminatorii de severitate a bolii și de identificare a varicelor cu risc hemoragic[24]. Am constatat că are o capacitate bună de predicție.

Dimensiunea splinei, un marker morfologic ușor disponibil al cirozei a fost deja testată și dovedită a fi un biomarker interesant - singură sau în asociere cu numărul trombocitelor - pentru predicția varicelor cu risc ridicat în ciroza diferitelor etiologii. În studiul nostru, mărimea splinei, dar nu și numărul de trombocite, este corelată cu varicele cu risc ridicat.

De asemenea, am testat câteva scoruri multiparametrice de fibroză hepatică sau severitate a bolii. Dintre acestea, HEPAScore (versus FORNS, LOK, CHILD și MELD) a fost cel mai bun predictor al varicelor cu risc ridicat, dar puterea sa discriminativă a fost depășită de acidul hialuronic.



Studiul nostru, în parte datorită condițiilor „vieții reale”, are câteva limitări. Histologia hepatică a fost foarte rar disponibilă, astfel steatoza era probabilă (estimată radiologic și din contextul clinic) și diagnosticul de ciroză s-a bazat în principal pe teste neinvazive. Măsurarea rigidității hepatice a fost realizată într-un cadru ambulatoriu în studiul nostru. Mărimea studiului nostru ne predispune probabil să nu identificăm alte variabile asociate în mod tradițional cu ciroza și hipertensiunea portală.

## 5. CONCLUZII

- Boala hepatică avansată suferă diferențe morfopatologie, biologice, imagistice și clinice în funcție de etiologia sa.
- Hipertensiunea portală clinic manifestă este complicația redutabilă a cirozei și necesită intervenții precoce, într-o fereastră de oportunitate, care vizează limitarea episoadelor hemoragice varicele.
- Intervențiile precoce sunt posibile doar prin identificarea precisă a pacienților la risc pentru hipertensiune portală clinic manifestă.
- Marea majoritate a studiilor precedente care evaluează boala hepatică avansată și hipertensiunea portală sunt realizate în populații de pacienți cu ciroză virală.
- Criteriile BAVENO VI de screening ale hipertensiunii portale par să fie prea sensibile pentru pacienții cu o etiologie alcoolică sau dismetabolică a cirozei iar evaluarea elastometrică dificilă în aceste condiții.
- Acidul hialuronic, timpul de protrombină și dimensiunea splinei par să permită o stratificare ne invazivă comparabilă și în același timp aditivă criteriilor BAVENO VI în acest context.
- Identificarea de biomarkeri specifici particularizațiilor fiecărui pacient va permite în viitor o personalizare a îngrijirilor medicale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Mokdad, A.A., et al., *Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis*. BMC Med, 2014. **12**: p. 145.
2. Charlton, M., *Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(12): p. 1048-58.
3. Monto, A., et al., *Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol*. Hepatology, 2002. **36**(3): p. 729-36.
4. Liangpunsakul, S., P. Haber, and G.W. McCaughan, *Alcoholic Liver Disease in Asia, Europe, and North America*. Gastroenterology, 2016. **150**(8): p. 1786-97.
5. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
6. Nevzorova, Y.A., et al., *Enhanced expression of c-myc in hepatocytes promotes initiation and progression of alcoholic liver disease*. J Hepatol, 2016. **64**(3): p. 628-40.
7. READ, A.E., *CLINICAL PHYSIOLOGY OF THE LIVER*. Brit. J. Anaesth., 1972. **44**.
8. Falk, G.W., *Hepatitis C Virus*. Gastroenterol Clin North Am, 2015. **44**(4): p. xiii.
9. Chan, S.T. and J.J. Ou, *Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response*. Viruses, 2017. **9**(8).
10. Schaefer, S., *Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(1): p. 14-21.
11. Guidotti, L.G. and F.V. Chisari, *Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis*. Annu Rev Pathol, 2006. **1**: p. 23-61.
12. Sung, P.S., et al., *Ex vivo Detection and Characterization of Hepatitis B Virus-Specific CD8(+) T Cells in Patients Considered Immune Tolerant*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1319.
13. Rockey, D.C., P.D. Bell, and J.A. Hill, *Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure*. N Engl J Med, 2015. **372**(12): p. 1138-49.
14. Snowdon, V.K., N. Guha, and J.A. Fallowfield, *Noninvasive evaluation of portal hypertension: emerging tools and techniques*. Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 691089.

15. de Franchis, R. and V.I.F. Baveno, *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. J Hepatol, 2015. **63**(3): p. 743-52.
16. Kamath, P.S. and R.P. Mookerjee, *Individualized care for portal hypertension: Not quite yet*. J Hepatol, 2015. **63**(3): p. 543-5.
17. Strimbu, K. and J.A. Tavel, *What are biomarkers?* Curr Opin HIV AIDS, 2010. **5**(6): p. 463-6.
18. Augustin, S., et al., *Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease*. Hepatology, 2017. **66**(6): p. 1980-1988.
19. Pang, J.X., et al., *The feasibility and reliability of transient elastography using Fibroscan(R): a practice audit of 2335 examinations*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014. **28**(3): p. 143-9.
20. Ruiz-Arguelles, G.J., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease may cause thrombocytopenia*. Acta Haematol, 2014. **132**(2): p. 159-62.
21. Lindenbaum, J. and R.L. Hargrove, *Thrombocytopenia in alcoholics*. Ann Intern Med, 1968. **68**(3): p. 526-32.
22. Kaur, R., M. Kaur, and J. Singh, *Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies*. Cardiovasc Diabetol, 2018. **17**(1): p. 121.
23. Kropf, J., A.M. Gressner, and W. Tittor, *Logistic-regression model for assessing portal hypertension by measuring hyaluronic acid (hyaluronan) and laminin in serum*. Clin Chem, 1991. **37**(1): p. 30-5.
24. Schepis, F., et al., *Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?* Hepatology, 2001. **33**(2): p. 333-8.