



EDITORIAL

Acuidade da elastografia hepática transitória (Fibroscan[®]) para avaliação da fibrose hepática. Fatores de erro



Accuracy of transient elastography (Fibroscan[®]) for the evaluation of liver fibrosis. Factors of discordances

Fátima Serejo

Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria (CHLN), Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Introdução

A avaliação do estágio da fibrose é de crucial importância, numa era em que é possível contrariar a história natural de muitas doenças hepáticas. A fibrose é um processo dinâmico, de evolução não linear e reversível pela intervenção terapêutica^{1,2}. A biópsia hepática é um método invasivo não dinâmico e pode errar o diagnóstico de cirrose em cerca de 20% dos casos³.

Dos testes não invasivos de avaliação da fibrose em conjunto, a elastografia hepática transitória (Fibroscan[®][FS]) adquiriu especial importância na prática clínica^{4,5}. É uma técnica desenhada para medir a rigidez hepática. Pode ser executada a qualquer momento para avaliar a progressão ou regressão da fibrose ao longo do tempo^{6,7}. O seu uso evita a realização de biópsia hepática em cerca de 65% dos casos (dados pessoais não publicados).

Acuidade diagnóstica do Fibroscan[®]

Sendo uma técnica de fácil execução, quem a pratica deve evitar erros que fácil e perigosamente se podem cometer levando a um resultado errado. A atenção à imagem do elastograma é essencial na aquisição de dados para a acuidade do exame e o desempenho do executante⁵. O resultado é expresso em mediana de 10 medições por ser uma variável não linear. A hepatite C crónica tem sido o modelo mais utilizado para análise dos resultados do FS. Num trabalho publicado em 2007⁷ analisámos os nossos primeiros 105 doentes com hepatite C submetidos a biópsia hepática. O FS diferenciou com excelente acuidade os estádios de fibrose, utilizando os valores de ponto de corte: 5,43 kPa para $F \geq 2$ (com VPP de 0,97); 8,18 kPa para $F \geq 3$ (com VPN de 0,97) e 10,08 kPa para $F4$ (com VPN de 0,98). Estes pontos de corte foram diferentes dos utilizados por Casterá⁶, mas permitiram maior acuidade no diagnóstico dos extremos da fibrose (ausente/ligeira versus cirrose hepática). A percentagem de discordâncias foi semelhante às descritas por outros autores, atingindo 11-16% dos casos⁸. Em 2009 Lucidarme et al.⁹ reconheceram a importância da avaliação da IQR/M (razão interquartil/mediana) das 10 medições na acuidade diagnóstica em doentes com hepatite C, sendo o fator que mais a diferencia, enquanto a percentagem de

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2013.10.005>

Correio eletrónico: fatima.serejo@netcabo.pt

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2014.02.004>

0872-8178/© 2014 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

sucesso das medições não demonstrou importância. O valor IQR/M de 0,21 foi o parâmetro de qualidade das medições (7,4% de discordâncias quando $<0,21$ versus 15% quando $>0,21$). Este novo conceito foi avaliado em doentes com hepatite C crônica e deverá ser confirmado noutras patologias. Apesar de ser uma técnica dependente do operador, é pequena a variação inter e intraobservador nas diferentes séries publicadas, mas é essencial a presença de executantes com experiência e que a técnica seja praticada corretamente de acordo com o protocolo proposto⁵.

Fatores de erro

Como a biopsia hepática, o método também pode ser falível. Apesar de existir uma forte correlação entre os valores da elasticidade hepática e os diferentes estádios da fibrose, outros fatores existem que claramente podem influenciar este exame. A dureza hepática pode ser sobrestimada na presença de necroinflamação acentuada, na colestase e na presença de congestão hepática¹⁰⁻¹². Valores muito elevados de aminotransferases, o IMC aumentado, a esteatose e a síndrome metabólica são outros fatores descritos. Contudo, o seu significado como fatores independentes a influenciar o resultado do FS mantém-se controverso. Monica Platon et al., numa série de 1.202 doentes com hepatite C submetidos a biopsia hepática, demonstraram como único fator independente a influenciar os resultados do FS a presença de valores elevados de ALT¹³. Os mesmos resultados foram observados na hepatite B^{14,15}. O exame está contra indicado em situações de hepatite aguda e também na presença de ascite⁵.

Influência de uma refeição ligeira na acuidade diagnóstica do Fibroscan[®]

Dauzat et al. usando doppler não invasivo, verificaram que a ingestão de alimentos induzia alterações na circulação hepática e esplâncica em indivíduos normais¹⁶, também descrito em doentes com hipertensão portal associada à cirrose hepática¹⁷.

A influência da ingestão de alimentos na acuidade diagnóstica do FS[®] em doentes com doença hepática crônica foi o tema do trabalho de Caetano et al., publicado nesta revista. Trata-se de um estudo prospetivo em que a elastografia hepática foi realizada em jejum e após 30-60 minutos da ingestão de uma refeição padronizada. Foram estudados 42 doentes com hepatite B crônica, 26 com hepatite C crônica sem biopsia hepática e 42 controlos. Apesar de ser um estudo com menor número de doentes, contrariamente ao estudo multicêntrico de Arena et al.¹⁸ teve a vantagem de ter sido realizado num único centro por 2 operadores experientes, sendo sempre o mesmo operador a realizar o exame pré e pós-prandial no mesmo indivíduo. Esta metodologia impediu a variabilidade dependente do operador inerente a esta técnica. Contudo, não fizeram comparação com o resultado da biopsia hepática como no trabalho de Arena et al., o melhor padrão para diagnóstico dos estádios da fibrose. Mederacke et al.¹⁹ usaram uma metodologia semelhante à de Caetano et al., com uma casuística de características semelhantes, uma vez que o estudo se realizou num único centro com um número

de doentes semelhante, inclusão de um grupo controlo e execução da técnica por um único investigador experiente, mas não foram realizadas biopsias hepáticas. A metodologia estatística escolhida para avaliação dos resultados foi diferente, o que explica as conclusões contraditórias destes 2 trabalhos. Mederacke et al. compararam médias dos resultados, quando está provado que a elasticidade não é uma variável de distribuição normal⁵. Utilizaram testes não paramétricos para análise da variabilidade intra-individual da elasticidade hepática, extrapolando assim que a variação do FS[®] pré e pós-prandial no mesmo indivíduo não foi normal, o que me faz discordar profundamente deste conceito. Esta opção metodológica acompanhou outros trabalhos²⁰ e contribuiu para a disparidade de conclusões. Caetano et al. constataram que a distribuição do FS[®] pré e pós-prandial no mesmo indivíduo era normal e compararam os valores da mediana dos resultados, tal como o protocolo da técnica o exige⁵. Isso permitiu-lhes escolher uma metodologia mais correta para análise dos resultados e chegar a conclusões diferentes do trabalho de Arena e de Mederacke et al.^{18,19}. Tal como os 2 autores anteriormente referidos, Caetano et al. verificaram um aumento muito ligeiro da dureza hepática 30-60 minutos após a ingestão de uma refeição *standard*. Mas o impacto na decisão clínica foi nulo, pois as diferenças pré e pós-prandiais não fizeram variar o estádio da fibrose como demonstraram na tabela 3. Quanto ao trabalho de Arena et al.¹⁸ foram estudados doentes com hepatite C crônica submetidos a biopsia hepática, mas não foi incluído um grupo controlo. É um estudo multicêntrico, realizado por numerosos operadores de diferentes hospitais, o que é um fator de enviesamento que pode diminuir a qualidade dos exames. Verificou-se mais uma vez a preferência pela utilização de testes não paramétricos para avaliação da distribuição dos resultados no mesmo indivíduo, desconhecendo-se o porquê desta opção. Neste trabalho a variabilidade pré e pós-ingestão de alimentos foi proporcional ao estádio da fibrose, sendo mais acentuada nos doentes com cirrose hepática. Contudo, as diferenças não foram suficientes para avaliar o grau de gravidade da cirrose, nomeadamente prever a presença ou não de varizes esofágicas. Os resultados de Arena et al.¹⁸ foram discrepantes dos de Mederacke et al.¹⁹, já que estes não encontraram variabilidade pós-prandial da elasticidade hepática nos doentes com valores > 10 kPa.

Contudo, particularmente nos doentes com cirrose hepática, a sua avaliação mais detalhada poderá ter um valor potencial na avaliação do prognóstico da cirrose. Contudo, para uma correta avaliação do seu valor potencial são necessários mais estudos, uma vez que os trabalhos atualmente publicados têm múltiplas limitações que vão desde o poder da amostra, ausência de biopsia hepática, ausência de informação sobre o tipo de sonda utilizada na elastografia, escolha de diferentes pontes de corte na diferenciação dos diferentes estádios de fibrose, omissão da variabilidade intra e interobservador, não utilização da IQR/M na análise dos resultados, metodologia inadequada e ausência de informação sobre a influência de terapêutica concomitante que interfira na dinâmica da circulação portal.

Podemos assim concluir que a avaliação da elasticidade hepática é um processo dinâmico que obriga a uma análise individual clínica e laboratorial concomitante, de modo a valorizar a influência de outros fatores no resultado deste

exame. A elasticidade hepática pode diminuir após a ingestão de alimentos, mas o seu impacto na prática clínica ainda não está cientificamente provado para recomendar que o FS[©] seja efetuado em jejum a todos os doentes.

Bibliografia

1. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825–32.
2. Serejo F, Costa A, Oliveira AG, Ramalho F, Batista A, Moura MC. Alfa Interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C. Clinical significance of the serum N-terminal propeptide of procollagen type III. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1684–9.
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449–57.
4. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzen S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960–74.
5. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, Youn S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Med and Biol*. 2003;29:1705–13.
6. Casterá L. Intérêt de l'élastometrie (Fibroscan) pour l'évaluation non invasive hépatique de la fibrose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:524–30.
7. Serejo F, Marinho R, Velosa J, Costa A, Moura MC. Elastografia hepática transitória. Um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite CJT Crónica. *GE J Port Gastrenterol*. 2007;14:8–15.
8. Vergniol J, de Ledinghen V. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique: Modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du fibroScan. *Gastroenterol Clin et Biol*. 2009;33:334–44.
9. Lucidarme D, Foucher J, le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (Fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49:1083–9.
10. Arena U, Vezzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57:1288–93.
11. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology*. 2010;257:872–8.
12. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Meharabi A, Buchller MW, et al. Extrahepatic cholestase increases liver stiffness. *Hepatology*. 2008;48:1718–23.
13. Platon ML, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1.202 biopsied patients from one single center. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013;22:157–66.
14. Oliveri F, Cocco B, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Romagnoli V, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6162–254.
15. Calvaruso V, Cammá C, di Marco V, Maimone S, Bronti F, Enea M, et al. Fibrosis staging in chronic hepatitis C: Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy. *J Viral Hepatitis*. 2010;17:469–74.
16. Dauzat M, Lafortune M, Patriquin H, Pomierlayrargues G. Meal-induced changes in hepatic and splanchnic circulation- a non-invasive doppler study in normal humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1994;68:373–80.
17. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Pastor O. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut*. 2007;56:259–64.
18. Arena U, Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni V, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrosis evolution. *Hepatology*. 2013;58:65–72.
19. Mederacke I, Wurstorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns M, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver International*. 2009;14:3218–3223.
20. Tangpradabkiet W, Chamroonkul N, Vitteerrungroj T, Piratvisuth T. Influence of food intake on measurement of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic viral hepatitis. *THAI J Gastroenterol*. 2013;14(1):16–22.