

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE**

BALINT RENATA BRIGHITA



TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUARE NEINVAZIVĂ A HIPERTENSIUNII
PORTALE**

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

**Timișoara
2021**

CUPRINS

Lista publicațiilor	VI
Lista abrevierilor	VII
Indexul tabelelor	XI
Lista figurilor	XII
Mulțumiri	XIII
INTRODUCERE	XV

PARTEA GENERALĂ

1. Hipertensiunea Portală. Generalități	1
1.1. Definiție	1
1.2. Etiologie și fiziopatologie	1
1.3. Manifestări clinice și complicații	2
2. Evaluarea hipertensiunii portale	3
2.1. Tehnici invazive	3
2.1.1. Măsurarea gradientul de presiune venoasă portală	3
2.1.2. Endoscopia digestivă superioară	5
2.2. Tehnici neinvazive	7
2.2.1. Markerii serici	7
2.2.2. Tehnici imagistice	10
2.2.2.1. Ecografia abdominală	10
2.2.2.2. Computer tomografia	13
2.2.2.3. Rezonanța magnetică nucleară	13
2.2.3. Tehnici elastografice	14
2.2.3.1. Elastografia tranzitorie	17
2.2.3.2. Elastografia de tip point shear wave (pSWE)	21
2.2.3.3. Elastografia de tip 2D shear wave (2D-SWE)	27

PARTEA SPECIALĂ

3. Obiective	31
--------------------	----

4. Material și metodă	33
4.1. Subiecți	33
4.2. Ecografia abdominală	34
4.3. Evaluarea elastografică	35
4.3.1. Elastografia tranzitorie (TE)	35
4.3.2. Elastografia de tip point shear wave (pSWE).....	36
4.3.3. Elastografia de tip 2D shear wave (2D-SWE)	38
4.4. Endoscopia digestivă superioară.....	41
4.5. Analiza statistică	41
5. Rezultate	43
5.1. Performanța RH pentru predicția prezenței și severității VE	43
5.1.1. Performanța RH evaluată cu ElastPQ pentru predicția HRV	43
5.1.2. Performanța RH evaluată cu 2D-SWE.GE pentru predicția VE..	45
5.2 Performanța RS pentru predicția prezenței și severității VE	47
5.3. Compararea performanțelor RS vs.RH pentru predicția prezenței și severității VE.....	52
5.4. Performanța RS și RH împreună cu alți markeri neinvazivi pentru predicția HRV	54
6. Discuții	70
6.1. Performanța RH evaluată cu ElastPQ pentru predicția HRV	70
6.2. Performanța RH evaluată cu 2D-SWE.GE pentru predicția VE	73
6.3. Performanța RS pentru predicția prezenței și severității VE	76
6.4. Compararea performanțelor RS vs.RH pentru predicția prezenței și severității VE.....	80
6.5. Performanța RS și RH împreună cu alți markeri neinvazivi pentru predicția HRV	83
CONCLUZII	89
REFERINȚE	91
ANEXE	I

INTRODUCERE

Hipertensiunea portală (HP) este una dintre cele mai temute complicații ale cirozei hepatice și este diagnosticată atunci când gradientul de presiune venoasă portală (HVPG) are o valoare mai mare de 5 mmHg. Hipertensiunea portală clinic semnificativă (CSPH) apare atunci când HVPG este > 10 mmHg.

Dezvoltarea CSPH reprezintă un pas crucial în istoria naturală a pacienților cu boală hepatică cronică avansată (ACLD) și este însoțită de apariția unor complicații asociate HP, cum ar fi ascita sau varicele esofagiene (VE). Astfel, evaluarea statusului HP este recomandat tuturor pacienților cu ACLD în momentul diagnosticului.

Măsurarea HVPG reprezintă metoda standard pentru diagnosticarea HP, dar și pentru stabilirea severității acesteia, însă este o metodă invazivă, nu este disponibilă pe scară largă și este greu acceptată de către pacienți.

Astfel că în ultimii ani, arsenalul metodelor neinvazive disponibile pentru evaluarea HP s-a îmbogățit prin adăugarea unor noi markeri. Tehnicile elastografice bazate pe ultrasunete au fost din ce în ce mai utilizate și studiate pentru a evalua severitatea fibrozei hepatice și s-au făcut progrese pentru a stabili valoarea acestora și în predicția HP.

Rigiditatea hepatică (RH) este un marker neinvaziv bine-cunoscut și studiat ca predictor pentru HP, studiile efectuate în principal cu elastografia tranzitorie (TE) (FibroScan; EchoSens, Paris, Franța), dar și cu alte tehnici, sugerând o corelație foarte bună între măsurătorile RH și prezența HP. Un marker neinvaziv introdus mai recent, dar, de asemenea, studiat ca predictor al HP, este rigiditatea splenică (RS). În ultimii ani, diferite studii au avut drept scop evaluarea performanței RS și corelația acesteia cu HP și au evidențiat o corelație clară și reproductibilă între RS și prezența și severitatea HP.

Cuvinte cheie: hipertensiune portală, varice esofagiene, rigiditate hepatică, rigiditate splenică

PARTEA GENERALĂ

Diagnosticul hipertensiunii portale se poate face direct prin metode invazive sau indirect prin utilizarea unor markeri neinvazivi.

HVPG reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea gradientului de presiune venoasă portală și este o tehnică invazivă care necesită cateterizare venoasă, în timp ce endoscopia digestivă superioară este metoda de elecție pentru diagnosticul varicelor esofagiene și gastrice, dar și pentru gastropatia portal-hipertensivă la pacienții cu ciroză hepatică. Ambele tehnici sunt invazive și destul de greu acceptate de către pacienți.

Prin urmare, tehnicile neinvazive, ușor reproductibile și cost-eficiente sunt din ce în ce mai studiate. Markerii cei mai utilizați în acest scop sunt markerii serici, parametrii ecografici, elastografia hepatică și splenică sau modelele combinate folosind acești markeri.

Tehnicile elastografice sunt metode intens studiate și validate pentru evaluarea fibrozei hepatice. Ulterior, numeroase studii au evaluat performanța acestor metode pentru evaluarea neinvazivă a HP prin interogarea RH sau RS, iar rezultatele sunt promițătoare.

Elastografia tranzitorie (TE) este prima tehnică elastografică introdusă pentru evaluarea fibrozei hepatice, având cea mai bogată susținere științifică de până acum. RH evaluată cu TE este un bine-cunoscut marker neinvaziv care a fost studiat ca predictor al HP. Studiile au descoperit corelații atât între RH și prezența VE cât și între valorile RH și gradul VE. Mai mult decât atât, consensul Baveno (Baveno VI) a sugerat că dacă RH evaluată cu TE <20 kPa și numărul de trombocite $> 150\ 000 / \text{mm}^3$ ar putea duce la evitarea endoscopiei la pacienții cu boală hepatică avansată, deoarece posibilitatea de a avea varice esofagiene cu risc crescut de sângerare (HRV) este foarte scăzută ($<5\%$) atunci când aceste criterii sunt îndeplinite.

În ultimii ani, diferite studii s-au concentrat pe evaluarea RS și a corelației acesteia cu HP. Studiile au demonstrat o corelație clară și reproductibilă între RS evaluată cu TE și prezența HP.

Elastografia de tip point shear wave elastography (pSWE) este o tehnică elastografică care utilizează tehnologia Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). Două tipuri de pSWE au fost evaluate mai amănunțit, cea dezvoltată de Siemens (Virtual Touch Quantification) și cea dezvoltată de Philips (ElastPQ). În prezent, alți producători oferă elastografie de tip pSWE pe sistemele lor: Esaote, Hitachi și Samsung.

Pentru evaluarea HP, cea mai studiată tehnică de tip pSWE este VTQ. Deși rezultatele sunt inconsecvente, majoritatea studiilor au concluzionat că RH evaluată cu pSWE.VTQ este un marker util pentru predicția HP. Nu sunt disponibile atât de multe date cu privire la evaluarea RS ca predictor al HP utilizând ElastPQ. Un studiu recent a concluzionat că RS s-a corelat semnificativ cu presiunea portală ($R = 0,489$, $p < 0,001$).

Elastografia de tip 2D-SWE

În ceea ce privește performanța RH evaluată cu 2D-SWE pentru predicția HP, majoritatea studiilor publicate au folosit 2D-SWE.SSI și cea mai mare parte a acestora au concluzionat că RH are o performanță bună pentru predicția HP. Sunt disponibile mai puține studii cu privire la performanța 2D-SWE.GE. Ștefanescu și colab. au arătat că RH evaluată cu 2D-SWE.GE s-a corelat puternic cu HVP ($r = 0,704$; $p < 0,0001$). Există un număr limitat de studii care au studiat performanța RS evaluată prin intermediul 2D-SWE ca predictor al HP. Un studiu recent a arătat că dacă RS evaluată cu 2D-SWE.SSI a fost $< 35,8$ kPa s-a putut exclude prezența HRV cu o valoare predictiv negativă (NPV) de 91,3%. Într-un studiu mai amplu, RS a prezis prezența VE indiferent de grad cu un AUROC de 0,8 și a HRV cu un AUROC de 0,78.

PARTEA SPECIALĂ

Principalele **obiective** ale acestei cercetări au fost:

1. Stabilirea fezabilității și performanței rigidității hepatice evaluată prin intermediul unei tehnici elastografice de tip pSWE (ElastPQ) pentru a

prezice prezența și severitatea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică compensată.

2. Stabilirea fezabilității și performanței rigidității hepatice evaluată prin intermediul unei tehnici elastografice de tip 2D-SWE (GE) pentru a prezice prezența și severitatea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică compensată.

3. Stabilirea fezabilității și performanței rigidității splenice evaluată cu 2D-SWE (GE) pentru a prezice prezența și severitatea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică compensată.

4. Stabilirea fezabilității și performanței rigidității splenice evaluată cu pSWE (VTQ) pentru a prezice prezența și severitatea varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică compensată.

5. Compararea performanțelor 2D-SWE (GE) și pSWE (VTQ) pentru evaluarea rigidității splenice ca marker neinvaziv pentru predicția prezenței și severității varicelor esofagiene.

6. Compararea performanței rigidității splenice versus rigiditatea hepatică pentru predicția hipertensiunii portale.

7. Elaborarea unui scor multi-parametric pentru predicția prezenței și severității varicelor esofagiene.

MATERIAL ȘI METODĂ

În cercetarea de față am inclus un număr de 555 subiecți, cu vârste cuprinse între 31-81 ani (mediană 59) dintre care 237 (42.7%) bărbați și 318 (57.3%) femei. Studiul a fost condus în cadrul Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara, în perioada ianuarie 2018 - noiembrie 2019 și a inclus subiecți anterior diagnosticați cu ciroză hepatică compensată pe baza unor criterii clinice, biologice, ultrasonografice și elastografice (TE ficat >12,5 kPa).

Inițial s-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 149 de pacienți la care s-a evaluat performanța RH ca marker neinvaziv pentru predicția prezenței și severității VE.

În a doua parte a cercetării am realizat un studiu prospectiv, care a inclus un număr de 406 subiecți la care s-a evaluat rigiditatea hepatică și splenică folosind două tehnici elastografice diferite, ca markeri neinvazivi pentru predicția HP și un scor de predicție folosind acești markeri împreună cu markeri biologici și ultrasonografici a fost formulat.

Toți subiecții incluși au fost evaluați prin ecografie abdominală, elastografie și endoscopie digestivă superioară. Măsurătorile elastografice au fost efectuate de operatori experimentați, fara a cunoaște rezultatele endoscopiei digestive superioară. La endoscopia digestivă superioară prezența și gradul VE, prezența varicelor gastrice și a gastropatie portal-hipertensivă au fost înregistrate. VE grad I cu cherry red spots, grad II și III și cele gastrice au fost definite ca varice cu risc crescut de sangerare (HRV).

Criteriile de includere au fost: capacitatea de a semna consimțământul informat, vârsta ≥ 18 ani, diagnosticul anterior de ciroză hepatică compensată pe baza criteriilor clinice, biologice și elastografice (RH cu TE $> 12,5$ kPa).

Criteriile de excludere au fost: RH-TE $\leq 12,5$ kPa, pacienți cu ascită, transminaze cu valori mai mari de 3 ori valoarea normală, pacienți cu semne de obstrucție biliară, congestie hepatică secundară insuficienței cardiace, pacienți cu leziuni hepatice focale și pacienți cu HP non-cirogenă.

Consimțământul informat a fost semnat de către toți participanții la studiu, atât pentru măsurătorile elastografice, cât și pentru endoscopia digestivă superioară. Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică și a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki, revizuită în 2000, Edinburgh.

Evaluarea RH și RS a fost efectuată folosind două tehnici elastografice diferite: pSWE (VTQ și ElastPQ) și 2D-SWE (GE) urmând recomandările celor mai recente ghiduri.

REZULTATE

Performanța RH ca marker neinvaziv pentru predicția prezenței și severității VE a fost evaluată folosind două tehnici elastografice diferite. În primul rând, am efectuat un studiu pe 61 de subiecți la care RH a fost evaluată folosind o tehnică pSWE (ElastPQ) și de asemenea s-au înregistrat valorile trombocitelor. Cele mai bune valori cut-off ale pentru excluderea HRV au fost: $RH \leq 11,96 \text{ kPa}$ (Se-96,3%, Sp-39,3%, PPV-56,6%, NPV-92,9%) și trombocite $\geq 126\ 000$ (Se-81,4%, Sp-57,5%, PPV-61,1%, NPV-79,2%).

Ulterior, într-un studiu care a inclus 88 de subiecți cu boală hepatică cronică avansată (LSM prin intermediul 2D-SWE.GE $\geq 8,2 \text{ kPa}$) s-a evaluat utilitatea RH cu 2D-SWE.GE și numărul de trombocite pentru a exclude prezența VE. Cele mai bune valori cut-off pentru excluderea VE au fost $RH \leq 12,5 \text{ kPa}$ (AUC-0,69, Se-84%, Sp- 61,7%, PPV-61,8%, NPV-84%) și trombocite $\geq 125\ 000$ (AUC-0,89, Se-93,3%, Sp-77,2%, PPV-48,8%, NPV-94,4%). Utilizând cele două valori cut-off, 78,5% dintre pacienții grupului de control au fost corect clasificați ca având sau nu VE (AUROC 0,73, $p < 0,01$).

Performanța RS ca marker neinvaziv pentru predicția prezenței și severității VE a fost evaluată într-un studiu prospectiv care a inclus 107 subiecți la care RS a fost interogată prin intermediul a două tehnici elastografice diferite: pSWE (VTQ) și 2D-SWE (GE). Valorile cut-off ale RS pentru predicția HRV au fost: $RS \leq 13,2 \text{ kPa}$ (AUC-0,84, Se-87,5%, Sp-69%, PPV-66%, NPV-88,9%) pentru 2D-SWE.GE și $RS \leq 2,91 \text{ m / s}$ (AUC-0,9, Se-85%, Sp-75,8%, PPV-70,8%, NPV-88%) pentru pSWE.VTQ. Pe baza comparației AUROC (AUC-0,84 vs. AUC-0,90), nu s-a găsit nicio diferență între performanțele celor două tehnici pentru predicția HRV ($p = 0,16$).

Ulterior, un studiu care a comparat performanțele RS vs. RH pentru predicția VE a fost efectuat pe 90 de subiecți cu ciroză hepatică compensată la care RS și RH au fost evaluate prin intermediul 2D-SWE.GE. Pe baza comparației AUROC, RS a avut o performanță semnificativ mai bună decât RH pentru a prezice VE ($p = 0,0253$).

În cele din urmă, un studiu care a evaluat performanța RS și RH împreună cu alți markeri neinvazivi pentru predicția HRV a fost efectuat pe 132 de subiecți cu ciroză hepatică compensată, la care RS și RH au fost interogate prin intermediul 2D-SWE.GE. Ulterior am împărțit subiecții în două grupuri distincte. Datele din primul grup (101 pacienți) au fost utilizate pentru a evalua valoarea predictivă a RS, RH și a dimensiunii splinei (DS) pentru prezența HRV și formularea unui scor de predicție, iar datele celui de-al doilea grup au fost utilizate pentru validarea scorului. 41/101 (40,6%) subiecți au prezentat HRV.

Valorile cut-off optime ale RS, RH și DS pentru predicția HRV au fost: RS $\geq 13,2$ kPa (AUC-0,84, Se-87,8%, Sp-68,3%, PPV-65,5%, NPV -89,1%); RH $\geq 12,1$ kPa (AUC-0,86, Se-85,3%, Sp-68,3%, PPV-64,8%, NPV-87,2%) și DS $\geq 12,9$ cm (AUC-0,71, Se-85,3%, Sp-48,3%, PPV -53%, NPV-82%)

Atât în analiza de regresie univariată, cât și în cea multivariantă, RS, RH și DS au fost asociate cu HRV (toate $p < 0,001$ pentru analiza univariată, respectiv $p = 0,0019$, $p = 0,0365$ și $p = 0,0046$ în analiza multivariată). Folosind acești factori predictivi, prin analiza regresiei multiple s-a obținut următorul scor pentru predicția HRV: $0,053 \times SS + 0,054 \times LS + 0,059 \times SSZ - 1,84$. Valoarea cut-off optimă a scorului pentru predicția HRV a fost $> 0,34$ (AUROC- 0,93; Se- 87,8%; Sp - 80%; PPV- 75%; NPV- 92,3%, $p < 0,001$).

Prin compararea valorilor AUROC, scorul a fost superior fiecărui parametru individual în parte pentru predicția HRV ($p = 0,0091$; $p = 0,0341$; $p < 0,0001$, respectiv).

Ulterior s-a efectuat un studiu mai mic, pe 77 de subiecți cu ciroză hepatică compensată, cărora li s-au efectuat măsurători ale RS și RH cu 2D.SWE.GE care au fost incluse alături de DS și trombocite în cadrul unui scor. În analiza univariată, RS, RH, DS și trombocitele au fost asociate cu prezența VE ($p < 0,0001$). În analiza multivariată, modelul care include RS, RH, DS și trombocitele s-a asociat cu prezența VE. Folosind acești factori ca predictorii, prin analiza regresiei multiple, am obținut următorul scor pentru

predicția VE = $0,04 * \text{SSM} + 0,06 * \text{LSM} + 0,04 * \text{dimensiunea splinei} - 1 * 10^{-6} * \text{trombocite} - 1,17$.

Scorul a fost calculat pentru toți subiecții și cea mai bună valoare cut-off pentru predicția VE a fost > 0,48 (AUROC - 0,9, Se - 95,8%, Sp - 96,3%, PPV - 97,9%, NPV - 92,9%).

DISCUȚII

Apariția HP clinic semnificativă împreună cu complicațiile acesteia reprezintă un eveniment important în evoluția pacienților cu boală hepatică avansată care modifică atât managementul ulterior cât și prognosticul pacientului, astfel că evaluarea statusului HP este importantă și esențială.

În ultimii ani, s-a apelat din ce în ce mai mult la metode neinvazive pentru evaluarea HP, dintre care cele mai utilizate și validate sunt fost tehnicile elastografice bazate pe ultrasunete. Acestea au fost evaluate în numeroase studii atât pentru măsurarea RH cât și pentru măsurarea RS.

Toate tehnicile elastografice folosite în cadrul acestei cercetări pentru evaluarea RH și RS, au avut o fezabilitate foarte bună. Fezabilitatea bună a tehnicilor pSWE (VTQ, ElastPQ) și 2D-SWE a fost confirmată și de studiile anterioare.

RH este unul dintre cei mai validați markeri neinvazivi pentru diagnosticarea fibrozei hepatice și o corelație clară și reproductibilă cu prezența și severitatea VE a fost demonstrată de studiile anterioare.

În ceea ce privește performanța RH evaluată cu ElastPQ pentru predicția HRV, pentru o valoare cut-off de 11,96 kPa AUROC-ul a fost de 0,67, dar cu valori foarte bune pentru sensibilitate și NPV, ceea ce face din RH un marker util pentru excluderea prezenței HRV. De asemenea, pentru trombocite, sensibilitatea și NPV au fost bune, astfel, dacă trombocitele au valori peste 126 000, putem exclude prezența HRV cu o valoare NPV de aproape 80%. Garcovich și colab., într-un studiu publicat recent, au obținut rezultate destul de similare în ceea ce privește performanța RH evaluată cu

ElastPQ și valorile trombocitelor pentru predicția varicelor care necesită tratament (VNT). În ceea ce privește performanța RH evaluată cu 2D-SWE.GE pentru predicția VE, pentru o valoare cut-off de 12,5 kPa AUROC-ul a fost 0,69, dar de asemenea cu valori foarte bune pentru sensibilitate și NPV, ceea ce face din RH evaluată cu 2D-SWE.GE un marker util pentru excluderea prezenței VE. Rezultate mai bune s-au obținut într-un alt studiu al acestei cercetări în care s-a evaluat, de asemenea, performanța RH cu 2D-SWE.GE pe un număr mai mare de subiecți. Pentru o valoare cut-off de 12,1 kPa, AUROC-ul pentru excluderea prezenței HRV a fost de 0,86, rezultat similar cu cele găsite în alte studii publicate. Există un număr limitat de studii privind performanța RH evaluate cu 2D-SWE.GE pentru predicția prezenței VE și, în plus, rezultatele sunt destul de inconsistente între aceste studii, dar sunt încurajatoare, deci studii suplimentare sunt necesare.

Până în prezent, elastografia hepatică s-a dovedit a fi un marker prognostic foarte bun pentru prezența CSPH și HRV, dar având în vedere faptul că există multe situații în practica clinică când RH este imposibil de măsurat, măsurarea RS reprezintă o alternativă fiabilă. Astfel că în cadrul acestei cercetări a fost efectuat un studiu care a evaluat acuratețea diagnostică și predictivă a RS evaluată prin două tehnici elastografice diferite: pSWE (VTQ) și 2D-SWE (GE) și s-a dovedit a fi un marker foarte util și cu acuratețe bună pentru predicția HRV indiferent care dintre cele două tehnici elastografice a fost folosită (AUROC 0,84 și respectiv 0,90; $p = 0,1606$). Performanța bună a RS evaluată utilizând tehnica pSWE (VTQ) a fost confirmată și de alte studii. Datorită faptului că nu există studii care au evaluat tehnica 2D-SWE.GE pentru măsurarea RS, rezultatele studiului de față au fost comparate cu cele din studiile în care RS a fost evaluată cu alte tehnici de tip 2D-SWE implementate pe sisteme ultrasonografice diferite, iar rezultatele studiului nostru sunt similare cu cele publicate în literatura de specialitate.

Atunci când vine vorba de evaluarea HP folosind markeri neinvazivi, probabil una dintre cele mai des întâlnite controverse este superioritatea RS

comparativ cu RH și invers. Deși datele privind acest aspect sunt destul de controversate și inconstante în studiile publicate, o meta-analiză care a evaluat 16 studii, a concluzionat că RS este superioară RH. În cadrul acestei cercetări s-a efectuat un studiu referitor la acest aspect și s-a concluzionat că RS evaluată cu 2D-SWE.GE este superioară RH pentru predicția VE indiferent de gradul acestora, însă atunci când, în cadrul unui alt studiu efectuat pe un număr mai mare de subiecți, s-au evaluat performanțele RS și RH folosind aceeași tehnică elastografică pentru predicția HRV, nu s-au găsit diferențe semnificative între performanțele celor doi markeri.

În ciuda acestor controverse, faptul că atât RS cât și RH sunt markeri utili pentru predicția VE și chiar pentru evaluarea severității acestora, este deja un aspect bine validat de studiile publicate. În schimb, un alt aspect discutabil atunci când vine vorba de evaluarea neinvazivă a HP este referitor la superioritatea folosirii mai multor markeri neinvazivi sub forma unor scoruri de predicție comparativ cu folosirea lor individuală.

Ca parte a acestei cercetări, s-a efectuat un studiu în care s-a evaluat acuratețea a trei markeri neinvazivi pentru predicția HRV, atât individual cât și combinați în cadrul unui scor de predicție și s-a concluzionat că scorul multi-parametric care a inclus RS și RH împreună cu DS, a avut rezultate mai bune pentru predicția HRV comparativ cu fiecare parametru individual ($p = 0,0091$; $p = 0,0341$; $p < 0,001$, respectiv). Acest aspect a fost, de asemenea, întâlnit și în cadrul altor studii. Majoritatea studiilor au demonstrat că folosirea mai multor markeri împreună are o valoare predictivă superioară.

Atunci când se face referire la folosirea mai multor parametri pentru predicția HP, numărul trombocitelor este un parametru foarte utilizat în acest scop și de cele mai multe ori este utilizat împreună cu alți parametri cunoscuți. În studiul prezent, valorile trombocitelor nu au fost un predictor independent al HRV, în schimb au fost un predictor independent al VE de orice grad. Dat fiind faptul că acest scor a fost formulat pentru a prezice prezența HRV și că în analiza univariată trombocitele nu s-au asociat cu prezența HRV, acestea au

fost excluse. În schimb, în cadrul unui studiu mai mic efectuat pe 77 de subiecți s-a formulat un scor de predicție care a inclus pe langa RS și RH, evaluate cu 2D-SWE.GE, împreună cu dimensiunea splinei și trombocitele. Acest scor a avut o performanță excelentă pentru a prezice VE de orice grad. Deși multe aspecte rămân într-o zonă gri, majoritatea studiilor întăresc ideea că utilizarea unei combinații de markeri neinvazivi duce la o performanță diagnostică crescută.

Arsenalul de metode disponibile pentru evaluarea HP s-a îmbogățit în ultimii ani prin adăugarea mai multor markeri neinvazivi, care au apărut din necesitatea de a evalua pacienții cu boală hepatică avansată printr-o manieră mai facilă, ușor reproductibilă și cel mai important, mai ușor acceptată de către pacient. Totodată, acești markeri neinvazivi nu au drept scop surclasarea metodelor standard (HVPG și endoscopia digestivă superioară), ci aplicarea lor doar acolo unde această abordare aduce un beneficiu cert, ca de exemplu la un pacient nou diagnosticat cu boală hepatică avansată, când este preferabil screeningul cu markeri neinvazivi pentru a defini cel mai bun moment în vederea efectuării endoscopiei sau a altor tehnici invazive.

Referitor la markerii propuși în această cercetare, credem cu tărie că aceștia au potențialul de a satisface aceste cerințe, fie singuri, fie împreună în cadrul unor scoruri predictive.

CONCLUZII

1. Atât elastografia de tip pSWE (ElastPQ) cât și cea 2D-SWE (GE) sunt metode elastografice cu o fezabilitate foarte bună pentru evaluarea rigidității hepatice. Rigiditatea hepatică evaluată cu aceste tehnici elastografice are o performanță bună pentru predicția prezenței și severității VE.

2. Atât elastografia de tip pSWE (VTQ) cât și cea 2D-SWE (GE) sunt metode elastografice cu o fezabilitate foarte bună pentru evaluarea rigidității splenice. Cele mai frecvente cauze care au condus la imposibilitatea

obținerii unor măsurători valide ale RS, indiferent de tehnica elastografică folosită au fost dimensiunea redusă a splinei sau IMC-ul crescut.

3. Rigiditatea splenică evaluată cu 2D-SWE (GE) și pSWE (VTQ) a avut o performanță bună pentru predicția prezenței și severității VE. Nu s-a găsit nicio diferență între performanța RS evaluată cu 2D-SWE (GE) sau pSWE (VTQ) pentru predicția prezenței varicelor esofagiene cu risc crescut de sângerare.

4. Rigiditatea splenică a avut o acuratețe superioară comparativ cu cea hepatică pentru predicția varicelor esofagiene de orice grad, dar nu s-a găsit o diferență semnificativă pentru predicția varicelor esofagiene cu risc crescut.

5. Valorile cut-off optime ale RS și RH evaluate cu 2D-SWE (GE) pentru predicția HRV sunt: $RS \geq 13.2 \text{ kPa}$ (AUC- 0.84) și $RH \geq 12.1 \text{ kPa}$ (AUC- 0.86). Valoarea cut-off optimă a RS evaluată cu pSWE (VTQ) pentru predicția HRV este $RS \geq 2.91 \text{ m/s}$ (AUC- 0.9).

6. Scorul multiparametric de predicție care a inclus RS, RH și DS a avut performanță superioară pentru predicția HRV, comparativ cu fiecare marker folosit independent