

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINA INTERNA II

FONCEA A. CAMELIA-GIANINA



TEZĂ DE DOCTORAT

BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ- O PATOLOGIE COMPLEXĂ ȘI CONTROVERSATĂ

REZUMAT

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

Timișoara
2023

REZUMAT

PARTEA GENERALĂ

Ca o cauză majoră de mortalitate și morbiditate, boala hepatică cronică (BHC) este o problemă gravă de sănătate publică la nivel mondial. Cele mai răspândite cauze sunt acum boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) și boala hepatică alcoolică (BHA), virusul hepatitei B (VHB), virusul hepatitei C (VHC).

Dezvoltarea bolii alcoolice hepatice (BHA) și impactul acesteia asupra indivizilor și comunităților sunt în creștere, ceea ce o face o problemă serioasă de sănătate la nivel mondial. Motivația din spatele cercetării în BHA este condusă de o multitudine de factori, inclusiv nevoia urgentă pentru o înțelegere mai profundă a mecanismelor bolii, căutarea unor abordări îmbunătățite de diagnostic și tratament și dorința de a atenua povara pe care o impune societății.

Se estimează că 3,3 milioane de oameni mor în fiecare an din cauza consumului excesiv de alcool. Una dintre cele mai grave tulburări cauzate de consumul persistent de alcool este afectarea ficatului indusă de alcool. BHA cuprinde un spectru de tulburări, variind de la ficatul gras precoce (steatoză hepatică și inflamație) până la hepatită alcoolică și ciroză hepatică decompensată.

Progresia răspunsurilor inflamatorii la afectarea ficatului are ca rezultat inflamația cronică, care promovează în mod activ dezvoltarea fibrozei hepatice și promovează apariția cirozei și a carcinomului hepatocelular (HCC). Alcoolul este responsabil pentru aproape 50% din toate cazurile de ciroză hepatică din Europa. Deoarece fibroza hepatică reprezintă un punct de cotitură în dezvoltarea bolii hepatice cronice, este unul dintre cei mai importanți factori de prognostic.

Biopsia hepatică este standardul de aur pentru diagnosticarea fibrozei hepatice la persoanele cu BHA, dar reprezintă o tehnică invazivă cu posibile complicații și erori. În consecință, au fost dezvoltate mai multe diagnostice non-invazive și sunt din ce în ce mai utilizate în mediile clinice. Cele două tehnici principale non-invazive de diagnosticare a fibrozei hepatice și a steatozei hepatice sunt markerii biologici, care sunt alcătuiți din diverse teste de sânge care sunt procesate folosind diferiți algoritmi și metode de elastografie bazată pe ultrasunete, care permit evaluarea caracteristicilor fizice ale țesutului hepatic. Tehnicile non-invazive de elastografie hepatică bazate pe ultrasunete pentru evaluarea rigidității ficatului, cum ar fi elastografia de tip Strain și Shearwave (unde de forfecare), au devenit disponibile pe scară largă.

Accentul nostru în hepatopatiile hepatice este pus pe metodele de tip Shearwave (SWE). Una dintre primele și cele mai validate metode elastografice a fost Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE)- Elastografia Impulsională, urmată de alte tehnici, cum ar fi elastografia cu undă de forfecare punctuală (pSWE) și elastografia cu undă de forfecare bidimensională (2D-SWE). Un alt punct cheie în diagnosticarea precoce pentru BHA sunt biomarkerii serici, patentăți și nepatentați, cum ar fi APRI, FIB-4, AST/ALT, Age-to-platelet-index.

Mulți pacienți, din păcate, se prezintă la medic într-un stadiu avansat sau de decompensare, întrucât BHA este încă o boală hepatică subestimată. Hepatita alcoolică este una dintre cele mai severe forme de BHA și se poate dezvolta pe lângă orice altă afecțiune hepatică. Deoarece există o șansă de deces de 50% în 30 de zile de la hepatita alcoolică, identificarea precoce este esențială pentru un tratament eficient.

Implementarea opțiunilor de tratament adecvate, cum ar fi tratamentul medicamentos, suportul nutrițional și încetarea consumului de alcool, este fezabilă printr-un diagnostic precoce și precis. În absența factorilor de confuzie, studiile recente exclud biopsia hepatică ca instrument de diagnostic pentru un diagnostic precoce. În cazurile de hepatită alcoolică, diagnosticul și evaluarea prognosticului sunt strâns legate. O varietate de sisteme de scor sunt utilizate pentru a evalua severitatea bolii și pentru a prezice mortalitatea pe termen scurt, inclusiv Scorul Glasgow Alcoholic Hepatitis (GAHS), Modelul pentru boala ficatului în stadiu terminal (MELD), Funcția de discriminare Maddrey (MDF) și scorul Lille.

Având în vedere principalele obiective ale studiilor publicate, teza a fost împărțită în două capitole majore: Screeningul non-invaziv și diagnosticul bolii alcoolice hepatice și Hepatita alcoolică: factori de prognostic.

PARTEA SPECIALĂ

Preocuparea principală a acestei teze s-a concentrat asupra persoanelor cu tulburare legată de consumul de alcool (AUD) în legătură cu funcția hepatică, cu un accent deosebit pe rolurile critice ale steatozei hepatice și ale fibrozei hepatice ca indicatori cheie de prognostic în bolile hepatice. În cadrul acestei cohorte de pacienți, studiul a folosit metode de screening, inclusiv teste imagistice, elastografie și markeri serici. Sunt studiate tehnici noi de elastografie pentru a îmbunătăți acuratețea și utilitatea diagnosticării fibrozei hepatice.

Mai mult, au fost evaluați un subgrup specializat de pacienți cu boli hepatice severe, cum ar fi ciroza hepatică alcoolică și hepatita alcoolică. A fost efectuat un studiu ca parte a

acestei evaluări pentru a identifica factorii de prognostic și markerii pentru prezicerea răspunsurilor la terapia precoce. Studiul s-a concentrat pe două boli specifice care se caracterizează prin leziuni hepatice avansate și rate crescute de deces. Scopul principal a fost de a examina și identifica markeri predictivi care ar putea permite intervenția mai devreme și îmbunătățirea rezultatelor pentru pacienții diagnosticați cu hepatită alcoolică.

Luând în considerare aceste componente majore, partea de teză aferentă acestor părți a fost împărțită în două capitole distincte: „Depistarea și diagnosticarea fibrozei și steatozei hepatice” și „Hepatita alcoolică”.

1. OBIECTIVE GENERALE

- 1) Determinarea importanței screening-ului și a diagnosticului precoce la pacienții cu BHA și stabilirea unui algoritm de screening/diagnostic.
- 2) Evaluarea acurateței și fiabilității a două noi tehnici de elastografie , cum ar fi Elastografia cu undă de forfecare punctuală (pSWE) și Elastografia cu undă de forfecare bidimensională (2D-SWE), pentru diagnosticarea și stadializarea bolii hepatice alcoolice folosind elastografia impulsională (VCTE) ca metodă de referință.
- 3) Determinarea valorii limită optimă și pragurile (cut-off values) pentru măsurătorile elastografice în diagnosticul și managementul bolii hepatice alcoolice.
- 4) Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice și a severității steatozei la pacienții cu AUD care utilizează VCTE cu parametri de atenuare controlată (CAP) și markeri serici.
- 5) Compararea performanței de diagnosticare a elastografiei cu alte metode neinvazive, cum ar fi biomarkerii serici și tehnicile imagistice.
- 6) Evaluarea utilității clinice a elastografiei în prezicerea progresiei bolii și a rezultatelor la pacienții cu boală hepatică alcoolică.
- 7) Identificare potențialilor factori cofundatori care pot afecta acuratețea măsurătorilor elastografiei la pacienții cu boală hepatică alcoolică, cum ar fi inflamația.
- 8) Evaluarea severității și prognosticul hepatitei alcoolice utilizând scoruri stabilite, cum ar fi Funcția de discriminare Maddrey (MDF), Modelul pentru boala ficatului în stadiu terminal (MELD) și Scorul de hepatită alcoolică Glasgow (GAHS), scorurile ABIC.

- 9) Comparația scorului Lille la 4 zile față de 7 zile pentru prezicerea răspunsului la corticosteroizi și a mortalității la 28 de zile la pacienții cu hepatită alcoolică severă.
- 10) Identificarea lacunelor în cunoștințele și înțelegerea actuală a bolii hepatice alcoolice și propunerea a noi direcții și priorități viitoare de cercetare.

2. MATERIAL SI METODE

2.1. SUBIECTE

Înainte de a participa la studiile componente ale studiului curent, toți subiecții au furnizat consimțământul scris pentru a efectua măsurători elastografice, precum și examinări clinice, ultrasonografice și biologice. Acest studiu a fost realizat în conformitate cu cea mai recentă versiune a Declarației Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki și a fost autorizat de comitetul local de etică a cercetării și de comitetul de revizuire al universității noastre (Nr. 27/28.09.2018).

Criteriile comune de includere pentru toți subiecții din primele două studii, inclusiv elastografia hepatică, au fost vârsta > 18 ani, capacitatea de a semna consimțământul informat, istoricul medical cunoscut de boală hepatică: prezența sau absența fibrozei hepatice. Lipsa consimțământului informat, ascita, aminotransferazele mai mari de 3xvalorile normale, simptomele de obstrucție biliară sau congestie hepatică și leziunile focale ale ficatului observate în timpul unei examinări cu ultrasunete au fost toate criteriile de excludere.

Pentru al treilea studiu, care a inclus pacienți cu boală hepatică cronică avansată și hepatită alcoolică, am utilizat următoarele criterii de excludere pentru a forma cohorta de studiu: (1) Contraindicațiile corticosteroizilor: infecții acute necontrolate, ulcere gastrice active, neoplazie, sindrom hepatorenal; (2) boală hepatică cronică de bază (hepatită activă B sau C, boală hepatică probabilă autoimună sau boală hepatică indusă de medicamente). Toate persoanele incluse au fost diagnosticate anterior cu ciroză hepatică alcoolică, după criterii bine stabilite.

În cercetarea de față am inclus un număr total de 390 de subiecți, cu vârste cuprinse între 19-86 de ani (mediana 54,8 ±12,8), dintre care 86 (22%) erau femei și 304 (78%) bărbați. Studiul a fost realizat în Secția Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, Timișoara, România în perioada octombrie 2018 –

octombrie 2021 și a inclus pacienți cu tulburare de consum de alcool și boală hepatică alcoolică în diferite faze de evoluție.

2.2. EVALUARE CU ULTRASUNETE

Ecografia abdominală a fost efectuată la toți pacienții din primul studiu folosind aparatul Samsung Medison RS85 și o sondă convexă CA3-10A. Am efectuat mai întâi o ecografie abdominală standard tuturor pacienților pentru a descrie aspectul, structura și suprafața ficatului, precum și semnele specifice care ar putea duce la un diagnostic sau ar putea afecta măsurarea rigidității hepatice, cum ar fi obstrucția biliară, leziunile focale ale ficatului, tromboza venei porte, insuficiență cardiacă și, cel mai important, prezența ascitei.

2.3. EVALUARE ELASTOGRAFICĂ

2.3.1. Elastografie impulsională (VCTE) și parametru de atenuare controlată (CAP)

Conform celor mai recente recomandări, FibroScan Compact 530 (Echosens, Paris, Franța) a fost utilizat pentru a determina gradul de fibroză hepatică și steatoză. Sondele standard M sau XL au fost selectate utilizând software-ul instrumentului de selecție automată a sondei încorporat în dispozitiv. Am folosit VCTE cu CAP ca metodă de referință pentru studiile din cercetarea noastră, iar valorile limită pentru diagnosticul diferitelor grade de steatoză și fibroză au variat de la un studiu la altul și au fost alese pe baza patologiei și a caracteristicilor pacientului.

2.3.2. Elastografia de tip point și 2D- Shearwave (p-SWE și 2D-SWE) pe Samsung Medison RS85

Pe Samsung Medison RS85, pSWE a ficatului (S-Shearwave) a fost efectuată utilizând mai întâi imagistica B-Mode pentru a identifica regiunea de interes folosind sonda convexă CA3-10A și urmată de 2D-SWE. Profilul S-Shearwave, de asemenea a inclus indicii de măsurare a fiabilității (RMI) și intervalul de variație (VR). În timp ce un RMI de 1,0 indică nicio eroare, una dintre celelalte valori, 0,0, indică o eroare semnificativă. Măsurătorile cu RMI mai mici de 0,4 au fost eliminate pentru a crește fiabilitatea. Pentru ambele metode, măsurătorile fiabile au fost definite ca valoarea mediană a 10 măsurători, cu un $RMI \geq 0,5$ și $IQR/M \leq 30\%$.

2.4. DATE BIOLOGICE

Pentru diagnosticul de fibroză avansată au fost determinate următoarele scoruri biologice: indicele aspartat transaminaza (AST)-raport trombocitar (APRI), indicele Vârstă-trombocite, indicele Fibroză-4 (FIB4), raportul AST/ALT (AAR) și valori limită bazate pe studii pentru fibroza avansată: APRI $\geq 1,0$, indicele de vârstă-trombocite $\geq 6,0$, FIB4 $\geq 3,25$, raport AST:ALT $>1,0$.

Pentru a determina cel mai bun predictor al mortalității precoce în hepatita alcoolică severă, s-au generat următoarele scoruri de prognostic și au fost utilizate valori limită bazate pe literatură ca markeri ai bolii severe: ABIC > 9 , GAHS ≥ 9 , MELD ≥ 21 , Lille scorul modelului la 4 și 7 zile LM4/7 $\geq 0,45$.

2.5. ANALIZĂ STATISTICĂ

Valorile limită pentru diferite stadii de fibroză hepatică au fost calculate utilizând zonele sub curbele caracteristice de funcționare a receptorului (AUROC). Am folosit coeficientul de precizie și acuratețe Pearson conținut în Coeficientul de corelare a concordanței Lin (CCC) și analiza diagramei Bland-Altman pentru a compara cele două abordări noi (p-SWE și 2D-SWE) cu VCTE. Testul Chi - pătrat (χ^2) (cu corecția Yates pentru continuitate) a fost utilizat pentru a compara proporțiile ca procente în evaluarea celui mai bun scor predictor pentru predicția decesului la pacienții cu hepatită alcoolică. Apoi, pentru fiecare test predictiv, au fost generate intervale de încredere de 95%, iar $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ pentru fiecare test statistic. Pentru predictorii de mortalitate, au fost generate curbele AUROC și au fost calculate scorurile z pentru compararea curbelor ROC.

3. REZULTATE

3.1. SCREENING-UL ȘI DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE ȘI STEATOZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU AUD PRIN METODE NEINVAZIVE

Am efectuat un studiu prospectiv monocentric incluzând pacienți cu test AUDIT-C pozitiv la care rigiditatea ficatului a fost evaluată prin VCTE și au fost disponibili markeri serici. Studiul a inclus 172 de subiecți, vârsta medie $56,5 \pm 10,4$, 156/172 (90,7%) pacienți au fost bărbați. Toți pacienții incluși au avut testul AUDIT-C pozitiv , măsurători fiabile ale rigidității ficatului prin VCTE și CAP și nicio boală hepatică cunoscută anterior .

În ceea ce privește fibroza hepatică, majoritatea subiecților incluși, 95/172 (55%) au avut F1 (fibroză ușoară) sau nicio fibroză, în timp ce un procent semnificativ dintre subiecții incluși, 30/172 (17,5%), au avut ciroză hepatică. Spre deosebire de procentul de participanți cu fibroză hepatică, o proporție semnificativă de 90/172 (52,3%) au avut steatoză hepatică severă.

3.1.1. Rolul scorului AUDIT-C și markerilor serici de fibroză neinvazivă pentru diagnosticul BHA în comparație cu VCTE

Scorurile biologice AST/ALT, APRI, FIB-4 și indicele de vârstă plachetar au fost obținute de la 106/172 (61,6%) participanți.

Folosind corelația lui Spearman, s-au evidențiat corelații semnificative statistic între valorile rigidității hepatice (RH) prin VCTE și AUDIT-C ($r=0,46$, $p<0,0001$), APRI ($r=0,42$, $p=0,001$), FIB-4 ($r=0,31$, $p=0,0012$).) și indicele vârstă-trombocite ($r=0,44$, $p=0,008$).

Pentru a identifica fibroza avansată, au fost utilizate următoarele valori limită: APRI 1, FIB4 3,25, indicele vârstă-trombocite 6,0 și AST: raport ALT > 1,0. Raportul AST/ALT, 55,7% (scor APRI), 67% (scor FIB-4) și 58,5% (indicele de vârstă-trombocite) au fost utilizate pentru a identifica participanții cu fibroză avansată în 45,3% (48/106) dintre cazuri. .

În analiza de regresie liniară univariată, au fost identificați următorii predictori independenți pentru prezența fibrozei avansate: **AUDIT-C** ($p=0,001$), **FIB-4** ($p=0,01$) și **indicele de vârstă-trombocite** ($p=0,03$). În analiza de regresie liniară multivariată și criteriile de informare Akaike (AIC) pentru a selecta cel mai bun model, am constatat că modelul care include AUDIT-C ($p<0,001$) și indicele de vârstă-trombocite ($p=0,04$) a fost cel mai bun model asociat cu fibroza avansată.

3.1.2. Performanța scorurilor de fibroză neinvazivă și AUDIT-C pentru prezicerea fibrozei avansate folosind VCTE ca metodă de referință

Pe baza comparației AUROC, indicele vârstă-trombocite (AUC 0,82) a avut rezultate semnificativ mai bune pentru prezicerea fibrozei avansate decât AST/ALT (AUC 0,55) și APRI (AUC 0,58) ($p=0,0001$ și, respectiv, $p=0,0014$), fără diferențe în comparație. la AUDIT-C (AUC 0,74) și FIB-4 (AUC 0,77) ($p=0,21$ și, respectiv, $p=0,35$).

AUDIT-C a avut rezultate mai bune decât AST/ALT ($p=0,01$), dar nu au fost găsite diferențe în comparație cu APRI ($p=0,08$) și FIB-4 ($p=0,75$) și, respectiv, indicele de vârstă-trombocite ($p=0,21$).

Proporția subiecților clasificați corect ca având fibroză avansată a fost semnificativ mai mare pentru FIB-4 decât pentru raportul AST/ALT ($p=0,002$), în timp ce nu au fost găsite diferențe între FIB-4 și scorul APRI ($p=0,119$) sau Vârstă-trombocite. indicele ($p=0,252$), sau între APRI și raportul AST/ALT ($p=0,072$), sau între APRI și raportul AST/ALT ($p=0,166$).

3.1.3. Valorile de rigiditate hepatică adaptate la inflamație

Când datele de rigiditate hepatică adaptată la inflamație au fost aplicate la grupul de pacienți F0-F2, 5/82 au fost clasificați ca F3 și 77/82 au rămas F0-F2. După corecția AST, 9/14 pacienți cu F3 au dezvoltat F4. În subgrupul F4, 4/16 pacienți au avut F3, iar 1/16 au avut F0-F2, în timp ce 11/16 au rămas F4.

3.2. PERFORMANȚA NOILOR TEHNICI ELASTOGRAFICE CA TEHNICI NON-INVAZIVE INTEGRATE ÎN ACELAȘI APARAT CU ULTRASUNETE PENTRU PREZICEREA FIBROZEI HEPATICE ÎN BHA

Noile tehnici elastografice s-au dovedit a fi precise în diagnosticul fibrozei hepatice la pacienții cu BHA. Metodele de studiu au fost pSWE și 2D-SWE integrate în același aparat cu ultrasunete (Samsung Medison RS85) și VCTE a fost luată ca metodă de referință. Studiul final a inclus 101 pacienți la care toate tehnicile de măsurare au avut date fiabile, inclusiv VCTE la 98,2% (113/115) pacienți, pSWE la 93,9% (108/115) și 2D-SWE la 92,1% (106/115) pacienți. Aproape 16% dintre pacienți au prezentat BHA.

Folosind limitele VCTE sugerate de meta-analiza lui Tsochatzis, clasificarea fibrozei hepatice a arătat: F0-1 (fibroză fără sau ușoară) - 67/101 pacienți (66,3%), F2-3 (fibroză semnificativă sau avansată) - 16 /101 pacienți (15,8%) și F4 (ciroză hepatică) - 18/101 pacienți (17,8%).

3.2.1. Performanța noii tehnici p-SWE și 2D-SWE pentru evaluarea rigidității hepatice

Folosind VCTE ca metodă de referință, am calculat valorile limită pentru diagnosticarea fibrozei semnificative ($F \geq 2$) și a cirozei ($F=4$). Cele mai bune valori limită au fost: pentru pSWE $F2 > 5,9$ kPa, pentru F4 > 8 kPa și pentru 2D-SWE $F2 > 6,1$ kPa și $F4 > 7,6$ kPa. Valoarea medie obținută prin pSWE și 2D-SWE a fost similară: $7,24 \pm 5,88$ kPa vs. $7,26 \pm 5,04$ kPa, $p=0,96$.

3.2.2. Corelația dintre valorile rigidității hepatice obținute prin VCTE și p-SWE și 2D- SWE

S-au găsit corelații pozitive puternice între măsurătorile VCTE și 2D-SWE ($r=0,85$) și pSWE ($r=0,88$) și între pSWE și 2D-SWE ($r=0,90$).

Diferența medie dintre TE și p-SWE a fost de $0,9 \pm 0,38$ conform testului Bland-Altman. Limitele maxime și inferioare de acord (LOA) cu o încredere de 95% au fost 8,5 și respectiv -6,7 kPa. TE și 2D-SWE au avut o diferență medie de $0,9 \pm 0,4$. LOA superioară și inferioară de 95% au fost de 9,7 și respectiv -7,9 kPa, cu o diferență medie de $0,008 \pm 2,3$

între p-SWE și 2D-SWE. Valorile superioare și inferioare de 95% LOA au fost de 4,9 și respectiv -4,9 kPa.

3.3. HEPATITĂ ALCOOLICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ ALCOOLICĂ. EVALUAREA SCORURILOR DE SEVERITATE PENTRU PREZICEREA PROGNOSTICULUI ȘI A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

3.3.1. Introducere

Am analizat 103 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică alcoolică și hepatită alcoolică (HA) suprapusă, dintre care 74 (72%) aveau HA severă cu $MDF > 32$ și au fost incluși în analiza finală și doar 55 (74%) au primit corticosteroizi ca tratament, principala contraindicație fiind infecția activă severă. În subgrupul analizat de pacienți care au primit terapie cu corticosteroizi, 18/55 (32%) au avut infecții minore la prezentare, iar corticosteroizii au fost inițiați imediat după antibioterapie sau în asocieră cu antibiotice, în timp ce 4/55 (7,3%) au avut infecții după începerea terapiei cu corticosteroizi. Majoritatea pacienților din clasa Child Pugh C au fost diagnosticați anterior ciroză hepatică alcoolică. În ceea ce privește scorurile de severitate, 18/55 de pacienți cu corticosteroizi au avut $ABIC > 9$, 31 de pacienți au avut $GAHS > 9$ și 48 de pacienți au avut $MELD > 21$.

3.3.2. Comparație între scorul Lille la 4 zile și scorul Lille la 7 zile

Corelația dintre LM4 și LM7 a fost de 0,94 cu o valoare $p = 0,0001$ și un $r = 0,88$, indicând faptul că 88% dintre valorile LM4 au fost de acord cu cele ale LM7.

Testul Bland-Altman a găsit o diferență medie de 0,04 între LM4 și LM7. LOA superioară și inferioară de 95% au fost de 0,25 și respectiv -0,16. În grupul nostru de studiu, procentul de pacienți care au avut o valoare a scorului Lille cu răspuns la 4 zile față de 7 zile a fost același (27% față de 36%, $p = 0,31$). 5/55 (9%) dintre cei care nu au răspuns LM4 s-au dovedit a fi respondenți LM7.

3.3.3. Performanța LM4 și LM7 în estimarea mortalității la 28 de zile

Pacienții non-responsivi au avut o rată a mortalității pe 28 de zile mai mare (LM4 13,3% și LM7 31%, $p = 0,22$) decât pacienții cu răspuns la corticoterapie (LM4 30% și LM7 15%, $p = 0,29$), utilizând LM4 și LM7 cu un cut-off $> 0,45$. În comparație cu LM7, LM4 a identificat în mod corespunzător 90,3% dintre pacienți ca responsivi sau nonresponsivi. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a arătat că supraviețuirea totală medie a fost de 24,3 zile. Pentru cei responsivi, supraviețuirea medie a fost de 25,1 zile, iar pentru cei care nu au răspuns, 18 zile. Responsivii au avut un timp de supraviețuire considerabil mai lung decât cei care nu au răspuns ($p = 0,01$), cu o supraviețuire medie de 25,1 zile pentru responsivi și 16,3 zile pentru cei care nu au răspuns.

. Conform criteriului LM4, responsivii au avut o rată de supraviețuire la 28 de zile considerabil mai mare (85,0% față de 61%, $p = 0,04$) decât cei care nu au răspuns .

3.3.4. Predictorii pentru mortalitate și compararea diferitelor scoruri de predicție pentru mortalitate

Scorul MELD >21 a avut cea mai bună performanță pentru a prezice mortalitatea cu $AUC=0,8$, urmat de Maddrey cu $AUC =0,74$ și LM7 și LM4 cu $AUC =0,68$ și, respectiv, $0,67$. Scorurile ABIC și GAHS au afișat performanțe mai slabe, cu $AUC = 0,64$ ($p 0,0001$). Scorul MELD, LM4 și LM7 au fost combinate pentru a oferi cel mai bun model pentru prezicerea mortalității pe 28 de zile, cu o precizie de $0,90$ pentru ambele combinații. Precizia MELD + MADDREY a fost de $0,86$, în timp ce MELD + MADDREY + LM4/7 a fost de $0,87$.

În analiza univariată, scorurile MELD, MADDREY și LM4 au fost asociate cu mortalitatea la 28 de zile. $LM4 > 0,45$ crește probabilitatea decesului de $7,2$ ori.

4. DISCUȚII

4.1. SCREENING ȘI DIAGNOSTIC PRECOCE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Boala alcoolică a ficatului (BHA) este o afecțiune răspândită, dar adesea subestimată, responsabilă pentru milioane de decese în întreaga lume. Se situează printre primele indicații pentru transplantul de ficat în Europa și Statele Unite. Având în vedere mortalitatea în creștere din cauza bolilor hepatice legate de alcool, există o nevoie presantă de strategii de screening și diagnosticare precoce a BHA.

Fibroza hepatică este un predictor cheie al severității bolii, făcând diagnosticul precoce al fibrozei o preocupare principală. Biopsia hepatică, standardul de aur pentru diagnosticul bolilor hepatice, este invazivă și nu este recomandată. Au apărut metode non-invazive, inclusiv scoruri biologice derivate din markeri serici și abordări bazate pe imagistică, în special elastografia hepatică.

Testele non-invazive, cum ar fi markerii serici indirecti, sunt rentabile și reproductibile, dar pot produce rezultate fals pozitive. Pentru a aborda aceste probleme, au fost stabilite căi de screening pentru a facilita diagnosticarea precoce a bolii hepatice la populațiile cu risc.

Un studiu din această teză a evaluat necesitatea screening-ului ALD și a diagnosticului precoce. Au apărut două constatări critice: FIB-4 și indicele de vârstă-trombocite au avut rezultate excepționale în prezicerea fibrozei hepatice avansate. Prezența fibrozei avansate a fost corelată în mod independent cu FIB-4 ($p=0,01$) și indicele trombocitelor de vârstă ($p=0,03$). FIB-4 a avut un AUROC de 0,85 și 91% specificitate pentru predicția fibrozei hepatice avansate în cercetări recente care combină markeri direcți și indirecti.

Mai mult, tehnicile bazate pe elastografie s-au arătat promițătoare pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei, elastografia cu unde de forfecare fiind recomandată ca metodă preferată.

VCTE este un instrument predictiv pentru evenimentele legate de ficat în boala hepatică alcoolică timpurie și oferă o mare acuratețe de diagnostic pentru fibroza avansată, cu AUROC $> 0,90$. VCTE este una dintre cele mai utilizate metode în studiile de diagnosticare a fibrozei hepatice, prezentând o bună sensibilitate și sensibilitate 87% (95%CI 0,64-0,96) și 82% (95% CI 0,67-0,91), respectiv pentru diagnosticul avansat. fibroză hepatică cu o valoare limită între 11-12,5 kPa.

Elastografia impulsională (VCTE) a apărut ca un instrument de predicție pentru boala hepatică alcoolică timpurie, oferind o acuratețe excelentă a diagnosticului. În plus, sensibilitatea și specificitatea VCTE pentru diagnosticarea fibrozei hepatice avansate au fost demne de remarcă.

În acest studiu, o proporție semnificativă de pacienți au fost diagnosticați cu ciroză hepatică (17,5%) și steatoză severă (52,3%). Pentru pacienții cu BHA, nivelurile de inflamație, în special AST, au jucat un rol esențial în evaluarea rigidității hepatice.

Pentru a optimiza acuratețea diagnosticului, au fost utilizate valorile de rigiditate a ficatului adaptate la inflamație. Într-un studiu publicat de Mueller și colab., AUROC pentru evaluarea cirozei prin VCTE a crescut de la 0,921 la 0,946 atunci când acești pacienți cu AST > 100 U/L au fost excluși, iar specificitatea a crescut semnificativ de la 80% la 90% cu o sensibilitate de 96%. În studiul nostru, am aplicat formula de reducere a rigidității hepatice adaptată la inflamație. Din 14,3% (16/112) subiecți cu F4, 11/16 au rămas F4, 4/16 au avut F3 și 1/16 au avut F0-F2. După ce au fost calculate valorile rigidității hepatice adaptate la inflamație pe baza valorilor AST, proporția de F4 a fost redusă de la 14% la 10%.

Un alt studiu, care a inclus 101 de pacienți, a evaluat metode alternative de elastografie, inclusiv pSWE și 2D-SWE, care au demonstrat mai multe avantaje. Aceste metode au furnizat valori limită relevante pentru diagnosticul de ciroză hepatică.

S-au găsit corelații pozitive puternice între măsurătorile VCTE și 2D-SWE ($r=0,85$) și pSWE ($r=0,88$) și între pSWE și 2D-SWE ($r=0,90$). Ceea ce este deosebit de demn de remarcat este faptul că nu au existat diferențe semnificative statistice între aceste corelații, așa cum este indicat de o valoare p de $0,37$, demonstrând utilitatea și comparabilitatea acestora.

Într-un studiu multicentric care a inclus 570 de pacienți, AUROC ale S-SWE pentru diagnosticalele de $\geq F2$, $\geq F3$ și $F4$ au fost $0,842$, $0,844$ și, respectiv, $0,850$, iar valorile limită optime pentru măsurătorile rigidității hepatice pe S-SWE au fost $> 7,0$ kPa și $>9,7$ kPa pentru $\geq F3$ și, respectiv, $F4$. În studiul nostru, cele mai bune valori limită obținute au fost: pentru pSWE $F2 >5,9$ kPa, pentru $F4 >8$ kPa și pentru 2D-SWE $F2 >6,1$ kPa și $F4 > 7,6$ kPa.

Un alt studiu, primul care a descris p-SWE și 2D-SWE efectuat cu un Samsung RS85A, a evaluat acuratețea și reproductibilitatea interobservator (SWE) în stadializarea fibrozei hepatice, folosind VCTE ca metodă de referință, iar analiza finală a demonstrat că este bună. Performanța în acuratețea diagnosticului de fibroză hepatică semnificativă clinic ($F2$) și ciroză hepatică, cu valori AUROC de $0,94$ și, respectiv, $0,89$.

Studiul a folosit testul Bland-Altman pentru a evalua acordul dintre diferite metode de măsurare a rigidității hepatice. Rezultatele au arătat că VCTE vs. p-SWE a avut o diferență medie de $0,9$ kPa și față de 2D-SWE, diferența medie a fost de asemenea de $0,9$ kPa. În schimb, când se compară p-SWE cu 2D-SWE, diferența medie a fost mult mai mică la $0,008$ kPa, dar LOA a variat între $4,9$ kPa și $-4,9$ kPa. Aceste rezultate ilustrează acordul și variabilitatea potențială dintre aceste metode în evaluarea rigidității hepatice.

Disponibilitatea mai multor metode de elastografie într-un singur aparat cu ultrasunete definește caracterul practic și fiabilitatea acestora.

Cu toate acestea, ambele studii s-au confruntat cu limitări, inclusiv absența datelor de biopsie hepatică și dimensiuni mici ale eșantioanelor. Cu toate acestea, cercetarea subliniază importanța metodelor non-invazive pentru diagnosticarea BHA și pune bazele unui algoritm propus pentru a îmbunătăți diagnosticul precoce și gestionarea pacientului.

4.2. HEPATITĂ ALCOOLICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ ALCOOLICĂ. EVALUAREA SCORURILOR DE SEVERITATE PENTRU PREZICEREA PROGNOSTICULUI ȘI A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

O altă întrebare și îngrijorare care trebuia pusă a fost legată de pacienții cu boală hepatică alcoolică avansată decompensată și complicată, mulți dintre ei diagnosticați direct cu complicații. Și una dintre aceste complicații este hepatita alcoolică (HA) suprapusă cirozei

hepatice. Hepatita alcoolică severă este definită de o Funcție discriminantă Maddrey (MDF) > 32 puncte și este asociată cu mortalitate ridicată (peste 50%), morbiditate și risc de infecție. Corticosteroizii, principala și cea mai utilizată terapie pentru HA severă au condus la o reducere cu 14% a mortalității la o lună. Ghidurile actuale, cum ar fi Asociația Europeană a Studiului Ficatului, recomandă utilizarea tratamentului cu corticosteroizi pentru HA severă în absența contraindicațiilor, iar răspunsul la corticosteroizi este evaluat prin scorul Lille la 7 zile.

Studiul nostru și-a propus să evalueze răspunsul precoce la tratament prin calcularea scorului Lille la 4 zile și a valorii scorurilor prognostice.

Studiul a inclus un total de 103 pacienți, 74 cu HA severă și doar 55 potriviți pentru tratamentul cu corticosteroizi. În lotul nostru, 18/55 (32%) dintre pacienți au fost internați cu infecții ușoare, iar corticoterapia poate fi utilizată după o antibioterapie eficientă. Chiar dacă infecțiile sunt frecvente la pacienții cu HA, Louvet și colab. arată că terapia poate fi încă continuată și că reacția pacientului la medicament este factorul cel mai crucial în supraviețuirea pe termen scurt.

În studiul nostru univariat, scorul MELD, MDF și LM4 au fost asociate cu mortalitatea la 28 de zile. Performanța LM4 nu a diferit de cele ale MELD, MADDREY sau LM7 (z-score = 0,58, p = 0,64). Un scor Lille în ziua 4 >0,45 crește șansa de deces de 7,2 ori. Descoperirile noastre au fost comparabile cu alte cercetări, deoarece MDF a fost utilizat în mare măsură la început, dar MELD a avut rezultate mai bune atunci când a prezis mortalitatea.

Combinarea de diferite sisteme de scor s-a dovedit a fi mai utilă în prezicerea rezultatelor la pacienții cu AH. Când indicatorii statici precum Maddrey, MELD și ABIC sunt combinați cu scorul dinamic Lille, precizia predictivă se îmbunătățește. O cercetare realizată de Louvet și colab., a constatat că scorul MELD + Lille poate prezice mai precis rezultatele pacienților cu HA. Conform constatărilor noastre, cel mai precis model pentru prezicerea mortalității pe 28 de zile combină scorul MELD fie cu LM4, fie cu LM7, cu o precizie ridicată de 0,90. Combinarea MELD și MDF oferă o precizie de 0,86, în timp ce combinarea LM4/7 cu MELD și MDF oferă o precizie de 0,87. Aceasta înseamnă că combinarea acestor sisteme de punctare îmbunătățește capacitatea lor de predicție.

Un nivel ridicat de acord (91,1%) a fost găsit între LM4 și LM7 în predicția răspunsului la corticosteroizi. Prin calcularea LM în ziua 4 folosind bilirubina în ziua 4 în loc de bilirubina în ziua 7, am demonstrat că LM4 a prezis în mod independent mortalitatea la 28 și 90 de zile în analiza multivariată. În ceea ce privește performanța în predicția mortalității, scorul MELD a depășit alte scoruri din studiul nostru, cu un ASC de 0,85. În plus, am demonstrat că LM4 și LM7 au avut o corelație de $r = 0,94$, $p = 0,0001$ și $R^2 = 0,88$, ceea ce înseamnă că 88% dintre valorile LM4 au fost de acord cu cele ale LM7.

Diagnosticul și prognosticul joacă un rol crucial în gestionarea hepatitei alcoolice. Diagnosticul în timp util și precis permite implementarea strategiilor de tratament adecvate, în timp ce evaluarea prognosticului ajută la luarea deciziilor informate de tratament și la precizarea rezultatelor pacientului. O strategie cuprinzătoare care să integreze diagnosticul, evaluarea severității bolii și evaluarea prognosticului este necesară pentru dezvoltarea programelor de tratament, urmărirea progresiei bolii și implicarea pacienților în procesul decizional comun.

Evidențierea importanței diagnosticului și prognosticului în hepatita alcoolică este vitală pentru obținerea unui tratament adecvat și a rezultatelor mai bune în rândul pacienților. Aceste constatări trebuie validate într-un grup mai mare de pacienți, deși rezultatele preliminare sunt promițătoare.

CONCLUZII GENERALE

1. Există o nevoie urgentă de strategii îmbunătățite pentru screening-ul și diagnosticul precoce al BHA, în special pentru fibroza hepatică, care este un predictor puternic al severității bolii.
2. Screening-ul pentru BHA la pacienții cu tulburări induse de consumul de alcool, este obligatoriu, deoarece în cohorta noastră 70,9% au prezentat steatoză hepatică moderată și severă și 17,5% au fost nou diagnosticați cu ciroză hepatică.
3. Un algoritm propus poate facilita depistarea precoce și managementul adecvat al pacienților cu boală hepatică legată de alcool, pornind de la asistența medicală primară.
4. Testele non-invazive, cum ar fi markerii serici indirecti, pot fi aplicabile pentru pacienții cu BHA, făcându-i potrivite pentru asistența medicală primară.
5. Rigiditatea ficatului evaluată de FIB-4 ca marker biologic neinvaziv a arătat o performanță bună pentru precizarea fibrozei avansate.
6. Tehnicile bazate pe elastografie, inclusiv VCTE, pSWE și 2D-SWE, arată rezultate promițătoare pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu BHA.
7. Rigiditatea hepatică evaluată prin intermediul tehnicilor pSWE și 2D-SWE implementate în același aparat cu ultrasunete au arătat performanțe bune pentru diagnosticarea cirozei hepatice cu fibroză semnificativă.

8. pSWE și 2D-SWE sunt metode fezabile pentru evaluarea rigidității ficatului, care se corelează puternic cu rezultatele VCTE.
9. Valorile limită optime pentru fibroza hepatică semnificativă în orice etiologie prin p-SWE și 2D-SWE sunt >5,9 kPa și, respectiv, >6,1 kPa.
10. Valorile limită optime pentru ciroza hepatică în orice etiologie prin p-SWE și 2D-SWE sunt > 8 kPa și, respectiv, > 7,6 kPa.
11. Scorul Lille la 4 zile este la fel de precis ca LM 7 în prezicerea răspunsului la corticosteroizi și a mortalității la 28 de zile la pacienții cu hepatită alcoolică severă.
12. Combinația MELD plus LM4 sau LM7 prezice mai bine mortalitatea la 28 de zile cu o precizie de 0,90.
13. Descoperirile referitoare la LM4 pot reduce riscul de efecte adverse date de corticoterapie, pot reduce cheltuielile spitalicești pentru pacienții cu AH severă și, cel mai încurajator, pot scurta cu trei zile timpul necesar pentru evaluarea pacienților foarte selecționați pentru transplant hepatic.