

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIU - GASTROENTEROLOGIE

FACTORII NON-INVAZIVI DE PREDICȚIE AI
HIPERTENSIUNII PORTALE LA PACIENȚII
CIROTICI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR CARMEN FIERBINȚEANU BRATICEVICI

Student-doctorand:

ANA PETRIȘOR

BUCUREȘTI

2021

Cuprins

Activitate științifică	1
Listă abrevieri	13
Introducere	14

Capitolul I - Ciroza etiologie, metode de diagnostic, factori de prognostic

1.1 Etiologie	16
1.1.1 Consumul de alcool	16
1.1.2 Hepatita virală B	19
1.1.3 Hepatita virală C	23
1.1.4 Hepatopatia grasă non-alcoolică	26
1.1.5 Ciroza biliară primitivă	27
1.1.6 Colangita sclerozantă primitivă	28
1.1.7 Hepatita autoimună	28
1.1.8 Boala Wilson	30
1.1.9 Hemocromatoza ereditară	30
1.2 Metode de diagnostic	32
1.3 Factori de prognostic	39
1.3.1 Scorul Child-Pugh.....	40
1.3.2 Scorul MELD	41

Capitolul II - Hipertensiunea portală

2.1 Definiția hipertensiunii portale	44
2.2 Patogeneza hipertensiunii portale	45
2.3 Diagnosticul hipertensiunii portale	51

Capitolul III - Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice la pacientul cirotic

3.1 Markerii biochimici	57
3.2 Metode imagistice	64

3.2.1 Fibroscan	67
3.2.2 ARFI	70
3.2.3 Share wave.....	72
Capitolul IV - Concluzii generale	
Capitolul V - Contribuții personale	73
5.1 Scopuri și obiective.....	76
5.2 Materiale și metode.....	76
5.2.1 Criterii de includere.....	76
5.2.2 Criterii de excludere.....	77
5.2.3 Protocol de studiu.....	77
5.2.3.1 Examenul clinic.....	77
5.2.3.2 Evaluarea parametrilor de laborator.....	77
5.2.3.3 Ecografia abdominală simplă.....	79
5.2.3.4 Evaluarea elasticității hepatice.....	79
5.2.3.5 Evaluarea elasticității splenice.....	80
5.2.3.6 Endoscopia digestivă superioară.....	81
5.2.4 Metode de prelucrare a datelor.....	82
5.3 Interpretarea rezultatelor	83
5.3.1 Rolul markerilor non-invazivi în detecția hipertensiunii portale	83
5.3.2 Rolul markerilor non-invazivi în clasificarea varicelor eso-gastrice	107
5.3.3 Rolul markerilor non-invazivi în prezicerea riscului de sângerare variceală	120
Capitolul VI - Discuții și contribuții personale	147
Capitolul VII – Concluzii finale	156
Bibliografie	159
Anexe	180

Introducere

În patologia gastroenterologică, ciroza hepatică rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de mortalitate și morbiditate, fiind o problemă de sănătate ce necesită multiple resurse de tratament. În Europa se delimitează trei arii geografice principale, în funcție de incidența bolii hepatice: risc înalt (Europa de Est, România, Grecia, Italia), risc mediu (Europa Centrală și de Vest) și risc scăzut (Europa de Nord) [1].

Inițial a prezentat mortalitate crescută, mai ales în țările din sud-estul Europei, cu un peak în anii '90, conform studiilor efectuate de Organizația Mondială a Sănătății, însă actualmente această tendință este în scădere (modalități multiple de diagnostic și tratament). De-a lungul timpului s-au înregistrat progrese remarcabile în înțelegerea evoluției naturale, a fiziopatologiei, a tratamentului etiologic, precum și a complicațiilor cirozei care au dus la îmbunătățirea managementului calității vieții și a speranței de viață la pacientul cirotic. De asemenea, tratamentul medical poate încetini progresia către ciroza decompensată sau chiar și reducerea gradului de fibroză hepatică [2][3].

Conform literaturii de specialitate, ciroza hepatică este consecința injuriei hepatice cronice și este definită din punct de vedere histopatologic ca apariție a nodulilor de regenerare, înconjurați de benzi de fibroză [4].

Hipertensiunea portală este una dintre cele mai importante complicații ale cirozei hepatice. Diagnosticarea precoce a acesteia poate reduce semnificativ progresia bolii și mortalitatea. Gold standardul actual de diagnostic pentru hipertensiunea portală include evaluarea angiografică a gradientului venos hepatic și endoscopia digestivă superioară pentru evidențierea gradului și prezenței varicelor esofagiene, ambele fiind tehnici invazive. Din acest motiv, pentru a crește complianța pacientului și acuratețea diagnosticului, au fost studiate și acreditate metode non-invazive sau minim invazive pentru diagnosticul hipertensiunii portale.

Această lucrare de doctorat care ca scop demonstrarea aplicabilității în practica clinică a elastografiei ultrasonografice în diagnosticul fibrozei hepatice și dovedirea acesteia ca alternativă în diagnosticul hipertensiunii portale prin demonstrarea gradului de fibroză hepatică.

Capitolul I – Ciroza: etiologie, metode de diagnostic, factori de prognostic

1.1 Etiologia cirozei hepatice

Cauzele care duc la apariția cirozei sunt prezentate în continuare în funcție de frecvența cu care apar în cadrul unei populații. În prezent, în România, cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de consumul de alcool și de infectarea cu virusul hepatic B sau C.

a) *Consumul de alcool* este principala cauză de ciroză în Europa, cu tendința de creștere [5] [6].

b) *Infecția cu virusul hepatic B* este o cauză majoră atât pentru ciroză, cât și pentru cancerul hepatic, cea mai mare prevalență fiind raportată în România (5,6%) și Grecia (3,4%) [7]. Se poate transmite perinatal (în special în țările endemice), percutan, sexual și prin contact direct cu plăgi. Diagnosticul hepatitei se realizează prin confirmarea AgHBs. Se consideră infecție cronică atunci când AgHBs și Ac anti HBc persistă mai mult de 6 luni, în absența Ac anti HBs. Tratamentul hepatitei cu virus hepatic B se recomandă doar dacă viremia ADN-VHB este $\geq 10^3$ UI/mL, ALAT pozitiv (EASL)/ de două ori limita normală (AASLD). Pacienții cu ciroză decompensată trebuie să fie evaluați în vederea transplantului hepatic. Progresia bolii de la hepatită cronică la ciroză este de 10-20%, de la ciroză compensată la decompensare hepatică de 20-30%, iar rata de supraviețuire la 5 ani este de 35% pentru ciroza decompensată [8].

c) *Infecția cu virusul hepatic C* se află printre primele 3 cele mai frecvente cauze de ciroză hepatică, iar vârful de prevalență se află în România și Italia. Riscul de cronicizare este de 75-100%, transmiterea fiind predominant parenterală, prin sânge sau produse de sânge. Diagnosticul se confirmă prin prezența Ac anti VHC și viremie ARN-VHC pozitivă (utilizată pentru diferențierea hepatitei cronice și acute). Pe termen lung, riscul de apariție al cirozei este de 20-50% în 20 ani [9]. Ghidurile actuale recomandă screeningul pentru fibroza hepatică în cadrul infecției cronice VHC (elastografie).

d) *Hepatopatia grasa non-alcoolică (NAFLD)* este întâlnită la persoanele obeze, dislipidemice, diabetici, fiind cu incidență în creștere. Se disting două entități: NAFL – boală hepatică non-alcoolică cu steatoză hepatică și NASH – steato-hepatită non-alcoolică.

e) *Ciroza biliară primitivă* (boală autoimună) apare frecvent la femei de vârstă medie. Se caracterizează prin triada: coleastă cronică, anticorpi antimitocondriali pozitivi

și aspect histopatologic de colangită destructivă non-supurativă a ductelor biliare interlobulare. Terapia medicamentoasă este reprezentată de acidul ursodezoxicolic [10].

f) *Colangita sclerozantă primară* apare mai frecvent la bărbați, în jurul vârstei de 50-60 ani și se asociază cu boli inflamatorii intestinale, fiind un factor de risc pentru cancerul de colon, de ducte biliare și de vezică biliară [11]. Biologic se remarcă creșterea fosfatazei alcaline și a IgG. Singurul tratament viabil este transplantul hepatic.

g) *Hepatita autoimună* este caracterizată prin inflamație periportală, valori crescute ale imunoglobulinelor, prezența de autoanticorpi circulanți și răspuns la imunosupresie. Poate afecta toate grupele de vârstă, predominant femeile, fiind caracterizată prin hipergamaglobulinemie (creștere selectivă a IgG) în absența cirozei [12]. Biologic, apar anticorpii ANA, ASMA, anti LKM. Tratamentul specific este corticoterapia.

h) *Boala Wilson* se caracterizează prin excreția biliară redusă a cuprului secundară unei anomalii de transport, cu depunerea acestuia în ficat, cornee, rinichi. Semnul patognomic pentru boala Wilson este inelul Kayser-Fleischer aparut prin depunerea de cupru la nivel corneean. Afectarea hepatică poate varia de la ușoare anomalii biologice până la ciroză. Diagnosticul se bazează pe valorile ceruroplasminei < 50% din valoarea normalului, cuprurie și cupremie. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsia hepatică - determinarea concentrației cuprului hepatic [13].

i) *Hemocromatoza ereditară* este o boală genetică ce presupune un defect în metabolismul fierului, mai des întâlnită în rândul bărbaților. Diagnosticul necesită confirmarea valorilor crescute ale feritinei serice, precum și ale saturației cu fier a transferinei serice. Biopsia hepatică oferă atât informații prognostice, cât și diagnostice la pacienții cu supraîncărcare de fier. Tratamentul principal este flebotomia, evitarea suplimentelor de fier și de vitamina C.

1.2 Metode de diagnostic în ciroza hepatică

Diagnosticul cirozei:

- clinic - obiectivează semne cutanate de ciroză hepatică (ficat de consistență crescută la palpare), iar anamneștic pacientul prezintă factori de risc (sindrom metabolic, alcoolism, expunere la toxice sau medicație hepatotoxică)

- biologic - testele de rutină pentru evaluarea funcției hepatice sau teste cu specificitate și sensibilitate înaltă în diagnosticarea fibrozei

- imagistic - metode bine stabilite pentru stadializarea fibrozei de diverse etiologii (elastografia tranzitorie, ARFI).

A. Diagnosticul clinic

Frecvent, ciroza este asimptomatică și nesuspectată până la apariția complicațiilor bolii hepatice. Există un număr semnificativ de pacienți la care ciroza este diagnosticată anatomopatologic [14]. Cel mai frecvent, la momentul diagnosticului, se obiectivează semne cutanate de ciroză hepatică, iar anamnezic pacientul prezintă factori de risc [15]. Printre semnele clinice se numără icter, stelute vasculare, ficat nodular, splenomegalie, ascită, caput medusae, sindromul Cruveilhier-Baumgarten, eritem palmar, leuconichie, hipogonadism, flapping tremor, fetor hepatic, anorexie, oboseală, scădere în greutate, atrofie musculară, diabet zaharat tip II.

B. Diagnosticul biologic

Albumina serică, timpul de protrombină și bilirubina serică sunt folosiți ca indicatori ai funcției hepatice. Hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia și coagulopatiile sunt indicatori ai alterării funcției hepatice, indicatori prognostici, dar și indicatori de insuficiență hepatică (acută, subacută sau cronică), dar aceștia nu aduc informații despre fibroză. De reținut că raportul ASAT/ALAT este mai mare decât 1, dar mai mic decât 2. De asemenea, se pot utiliza scoruri cu sensibilitate și specificitate mari: APRI, FIB-4, Fibrotest, Forns Index, HA, HepaScore, Fibrometer.

Din punct de vedere etiologic, se pot măsura markerii virali, autoanticorpii serici, imunoglobulinele serice, sideremia și fieritina, cupremia și cupruria, ceruropasmină, $\alpha 1$ antitripsina (vezi capitolul 1.1 - etiologia citozei).

C. Diagnosticul imagistic

Ecografia abdominală este folosită uzual în diagnosticarea și monitorizarea pacienților cu boală hepatică cronică. Ecografia mod B, Doppler și cea de contrast sunt principalele tehnici de evaluare a parenchimului hepatic, a hipertensiunii portale și în supravegherea carcinomului hepatocelular. Suprafața hepatică este neregulată, micro sau macronodulară (semnul ecografic cel mai sensibil și mai ușor reproductibil) [16]. Se obiectivează atrofia lobului drept și creșterea în dimensiuni a lobului stâng și, în special, a lobului caudat. Studiile au demonstrat că atât creșterea volumului lobului caudat, cât și creșterea raportului dintre diametrul transvers al lobului caudat și diametrul transvers al lobului drept > 0.65 sunt patologice [17]. Ecografic se mai evidentiază: dilatarea venei porte (\emptyset mai mare de 12 mm), dilatarea și reducerea variațiilor respiratorii ale diametrelor venei splenice și mezenterice, splenomegalia (\emptyset longitudinal al splinei > 12 cm). Ecografia Doppler semnalează reducerea vitezei în vena portă $< 14-16$ cm/s², iar ecografia cu contrast arată un tranzit arterial/venos scăzut în cazul ficatului cu activitate fibrotică.

Elastografia este cea mai folosită metodă de evaluare a fibrozei hepatice. Tehnica se bazează pe viteza unde elastice transmise prin sonda poziționată intercostal.

Velocitatea undei transmise este determinată de impulsul de ultrasunete și este corelat cu gradul de steatoză hepatică și gradul de fibroză.

Computer tomografia nu este folosită în mod uzual pentru diagnosticul cirozei, datorită potențialului de radiații. Poate aduce beneficii importante în diagnosticul hepatocarcinomului în fază precoce, precum și pentru stadializarea acestuia [18].

Rezonanța magnetică cu contrast este superior CT-ului în diagnosticul hepatocarcinomului de dimensiuni mici (1-2 cm), precum și în evaluarea depozitelor de fier intrahepatice și a gradului de încărcare grasă a ficatului.

Biopsia hepatică este gold standardul pentru diagnosticul cirozei hepatice. Cu toate acestea, PBH este o procedură invazivă; adesea rezultatele sunt neconcludente, deoarece sunt luate eșantioane foarte mici.

1.3 Factori de prognostic în ciroza hepatică

În boala cirotică supraviețuirea rămâne scopul principal, astfel că există modele predictive care pot fi folosite pentru cuantificarea prognosticului în insuficiența hepatică acută sau cronică. Cele mai folosite scoruri sunt scorul Child-Pugh, MELD (Model for End Stage Liver Disease), scorul Maddrey (fracția de discriminare) și modelul Lille

Scorul Child-Pugh ajută spre orientarea prognosticului de supraviețuire. Există 3 clase de severitate (A, B, C), în funcție de gradul de encefalopatie, ascită, valorile bilirubinei, ale albuminei și ale INR-ului. Pacienții cirofici au o șansă de supraviețuire la 10 ani de 25% pentru clasa A, 7% pentru clasa B și 0% pentru clasa C.

Există câteva limitări ale acestuia și anume: atât albumina, cât și factorii de coagulare sunt sintetizați de ficat, ceea ce ar putea duce la supraevaluarea influenței acestora; valorile prag sunt alese arbitrar; în cele din urmă. Se constată absența factorilor de prognostic, cum sunt alterarea funcției renale sau prezența varicelor, care pot furniza informații de prognostic suplimentar.

Scorul MELD, dezvoltat pentru predicția mortalității la 3 luni pentru pacienții la care s-a practicat TIPS, s-a dovedit folositor în determinarea prognosticului și în prioritizarea pacienților candidați la transplant hepatic. Scorul MELD a avut o specificitate semnificativ mai mare decât scorul Child. Aceste constatări au sugerat că scorul Child ar putea avea o capacitate de discriminare mai bună pentru a prezice probabilitatea de a dezvolta anumite evenimente la pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică și că scorul MELD ar putea avea o abilitate discriminativă mai bună de a prezice probabilitatea de a nu dezvolta anumite evenimente un astfel de pacient [19]. Din 2016 sistemul de recomandare a fost schimbat incluzând scorul MELD-Na, care s-a dovedit a fi un model predictiv superior pentru mortalitatea la 3 luni.

Capitolul II – Hipertensiunea portală

2.1 Etiologia hipertensiunii portale

Hipertensiunea portală este un sindrom clinic caracterizat prin splenomegalie, ascită, varice gastrointestinale și encefalopatie hepatică. Este definit de un gradient de presiune venos hepatic (HVPG) mai mare de 5 mm Hg. Hipertensiunea portală se poate dezvolta și în absența cirozei, descrisă ca hipertensiune portală necirotică (hipertensiunea portală idiopatică, fibroza hepatică congenitală, sarcoidoza, fibroza chistică, tromboza de venă splenică și portă, sindromul Budd-Chiari etc).

AASLD propune o nouă entitate, denumită boală hepatică cronică compensată, care subliniază că hipertensiunea portală poate surveni înainte ca diagnosticul anatomopatologic al cirozei să poată fi stabilit. Așadar, ciroza compensată (CC) este asimptomatică și reprezintă cel mai lung stadiu al cirozei. Plecând de la valoarea presiunii portale, acesta poate fi împărțită în CC cu hipertensiune portală medie (HVPG > 5mmHg, dar < 10mmHg) și în CC cu hipertensiune portală semnificativă (HVPG \geq 10 mm Hg). Hipertensiunea portală semnificativă este asociată cu un risc crescut de a dezvolta varice esofagiene, sângerare variceală, ascită, encefalopatie hepatică sau hepatocarcinom [20].

2.2 Patogeneza hipertensiunii portale

Hipertensiunea portală rezultă din schimbările rezistenței portale asociate variațiilor de flux la nivel portal. Presiunea în vena portă reprezintă produsul dintre fluxul de sânge din portă și rezistența peretelui, conform legii lui Ohm.

Componentele vasculare cele mai importante pentru patogenia HTportale includ:

a) creșterea rezistenței intrahepatice - modificările vasculare, asociate cu compresia venei porte și a venelor hepatice de către nodulii de regenerare au fost considerate cauzele principale de creștere a rezistenței venoase în ficatul cirotic, alături de depozitarea izolată de collagen. Rezistența intrahepatică este reprezentată de interacțiunea a două celule, celula endotelială sinusoidală și celula hepatică stelată. Oxidul nitric și endotelina sunt principalele molecule care reglează aceste interacțiuni. Statinele par a fi cele mai utile, deoarece contribuie la scăderea vasoconstricției hepatice, fără a afecta circulația sistemică.

b) statusul circulator hiperdinamic și creșterea fluxului circulator splanhnic sunt factori premergători al hipertensiunii portale, iar scăderea acestora este ținta principalelor molecule terapeutice (ocreotid, vasopresina, somatostatin și β blocanți). Se dezvoltă

colaterale porto-sistemice, care accentuează circulația hiperdinamică, dar duc și la dezvoltarea sindromului hepato-pulmonar, a ascitei și a sindromului hepato-renal.

c) circulația colaterală porto-sistemică devine importantă prin apariția complicațiilor secundare (sângerarea variceală și encefalopatia hepatică). Cel mai important situs de dezvoltare a circulației colaterale este la nivelul mucoasei gastrice proximale și la nivelul esofagului distal. Totodată, se repermabilizează vena ombilicală, care conectează vena portă stângă cu venele periombilicale, rezultând caput medusae.

2.3 Diagnosticul hipertensiunii portale

a) Endoscopia digestivă superioară – permite diagnosticarea și evaluarea varicelor gastro-esofagiene, precum și prezența gastropatiei portal-hipertensive și a ectaziei vasculare antrale. Cea mai frecventă clasificare a varicelor este în funcție de dimensiunea acestora (mici – cu $\varnothing < 5\text{mm}$ și mari – cu $\varnothing \geq 5\text{mm}$), precum și de descrierea adițională a semnelor de gravitate sau a semnelor de sângerare recentă.

b) Eco-endoscopia - permite evaluarea varicelor esofagiene prin secțiunea transversală a fluxului sangvin din varice, a venei gastrice stângi, venei azygos, venei portă și venei splenice, care combinată cu măsurarea presiunii variceale, permite determinarea tensiunii peretelui variceal și ajută la diferențierea formațiunilor tumorale submucoase.

c) gradientul de presiune venos hepatic (HVPG) (gold-standard) are valori normale de 3-5 mmHg. Devine clinic semnificativă când depășește valoarea de 10 mmHg, prin apariția ascitei, a varicelor eso-gastrice sau a sindromului hepato-renal. La pacienții cu varice gastroesofagiene, un gradient de presiune venos hepatic > 12 mm identifică riscul de sângerare. Un gradient de presiune venos > 16 mmHg este un indicator pentru mortalitatea ridicată, iar un gradient > 20 mmHg reprezintă un predictor pentru eșecul controlului sângerării, resângerării timpurii și un risc crescut de mortalitate [21].

Alte metode de diagnosticare a hipertensiunii portale: măsurarea presiunii venoase portale (hipertensiune presinusoidală, sindromul Budd-Chiari), măsurarea fluxului și a presiunii variceale (varice eso-gastrice mari, tromboză de venă portă), videocapsula (la pacienții care refuză endoscopia), computer tomografia, rezonanța magnetică.

Capitolul III – Metode non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice la pacientul cirotic

3.1 Markeri biochimici

Deși niciunul dintre biomarkerii disponibili în prezent nu poate înlocui biopsia în evaluarea fibrozei hepatice, aceștia au avantajul de a fi minim invazivi, cu disponibilitate mare și fără risc de mortalitate. Din păcate, aceștia nu au o specificitate mare, fiind dependenți de funcția renală și excreția biliară. Totuși, există două clase de biomarkeri:

a) direcți - produși secretați de activarea celulelor stelate hepatice și de miofibroblaști. Nivelurile serice ale acestor markeri sunt crescute în fibroza progresivă și au tendința de a descrește odată cu răspunsul la tratament. Monitorizarea acestor markeri poate fi utilă în evaluarea eficacității tratamentului, însă sub rezerva de a nu avea specificitate de organ. Aceștia sunt: colagenul și derivați ai acestuia, colagenaze și inhibitorii lor, glicoproteine și polizaharide, citokine. Dozarea concomitenă a colagenului tip IV și a PIINP prezintă o specificitate și o sensibilitate de 88%, iar dozarea acidului hialuronic la pacienții cu NAFLD are sensibilitate 86-100% și o specificitate de 88%.

b) indirecti - obținuți prin algoritmi matematici, estimează gradul de fibroză: PGAA-Index, Bonacini-Index, Sheth-Index, PGA-Index, Fibrotest/Fibro-score, Pohl-Score, Actitest, Forns-Index, Wai-Index (APRI), Rosenberg-Score, Patel-Index (Fibrospet), Sud-Index, Leroy-Score, Fibrometer test, Hepascore, Testa-Index, FIB-4, FibroIndex. Dintre toate acestea, scorul APRI (care combină nivelul ASAT cu numărul de trombocite) are o sensibilitate de 76% și o specificitate de 72% pentru prezicerea cirozei. S-a demonstrat că trombocitopenia este predictor independent pentru hipertensiunea portală semnificativă și pentru prezența varicelor esofagiene (fără a fi specificată valoarea). *Fibrotestul* este cel mai studiat și mai validat test. Sensibilitatea și specificitatea Fibrotestului de a detecta fibroza semnificativă ($\geq F2$) este de 75%, respectiv 85%, iar coroborat cu Fibroscanul au confirmat fibroza F3 în peste 95% din cazuri.

3.2 Metode imagistice de evaluare a fibrozei hepatice – elastografia

Deși în mod normal biopsia hepatică reprezintă gold-standardul de confirmare a fibrozei hepatice, fiind o tehnica invaziva, se încearcă descoperirea unei tehnici non-invazive, dar cu aceeași sensibilitate și specificitate de diagnostic.

În acest sens, elastografia hepatică reprezintă cel mai important segment al dezvoltării ecografice din ultimii 15 ani. Elastografia tranzitorie utilizează o undă mecanică generată de un traductor special, în timp ce tehnica ARFI folosește radiația acustică, iar elastografia cu undă de forfecare (SWE, Supersonic) utilizează unde sonore.

Indicații: pentru inițierea tratamentului în hepatita cronică VHC sau VHB, prezicerea complicațiilor cirozei (hipertensiune portală, prezența varicelor esofagiene și riscul de sângerare, apariția hepatocarcinomului).

Beneficii: scăderea mortalității prin identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de progresie către ciroză decompensată, creșterea complianței bolnavilor (tehnică non-invazivă), indicații de tratament antiviral.

Dezavantaje: nu permite vizualizarea ecografică a țesutului în care se face măsurătoarea și nu se poate efectua la pacienții cu ascită.

a) *Elastografia tranzitorie (Fibroscan)* determină elasticitatea țesutului hepatic prin generarea unei unde elastice (50Hz) și un val de ultrasunete (1500m/s). Rezultatul se citește în kiloPascal și sunt necesare zece măsurători pentru a determina rigiditatea hepatică. O valoare a acesteia mai mare de 7 kPa este considerată fibroză semnificativă (etapele F2 până la F4) și mai mult de 11 kPa indică ciroză (stadiul F4). Poate fi utilă în prezicerea hipertensiunii portale (sensibilitate și specificitate în jur de 90%, la valori de cut-off de 8,74 kPa [22]), în diagnosticul varicelor esofagiene și al riscului de sângerare (sensibilitate și specificitate în jur de 87%, la valori cut-off de 19,2kPa [23]), în prezicerea riscului de hepatocarcinom, dar și în prezicerea supraviețuirii (predictor independent).

b) *Acoustic Force Radiation Impulse (ARFI)* nu este influențat de existența lichidului de ascită în cantitate medie sau moderată. Evaluarea rigidității hepatice se realizează la nivelul lobilor V/VI sau VII/VIII, evitând lobul stang hepatic. Studiile efectuate demonstrează o puternică corelație între ARFI și rezultatele biopsiei hepatice [24]. ARFI a dovedit ca are o performanță asemănătoare cu elastografia tranzitorie și Fibrotestul în determinarea complicațiilor la pacienții cu ciroză (diagnosticarea varicelor esofagiene mari, detectarea hepatocarcinomului).

c) *Real Time Shear Wave Elastography - SWE* folosește un traductor convențional cu ultrasunete pentru a colecta semnale cu și fără distorsiuni ale țesutului. Această distorsiune este realizată prin comprimarea exterioară, care poate fi aplicată cu mâna liberă, cu transductorul US sau prin mișcări endogene. În majoritatea sistemelor, harta de culori variază de la roșu (țesutul moale) la albastru (țesutul dur). Există studii specifice au demonstrat acuratețea RT-SWE în diagnosticul hipertensiunii portale [25].

Capitolul V și VI – Contribuții personale și discuții

În prezent hipertensiunea portală și hemoragia variceală reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice, cu o mortalitate de aproape 80%, astfel încât stabilirea unui algoritm de diagnostic non-invaziv este de dorit.

Obiective: lucrarea de față propune stabilirea rolului markerilor non-invazivi în diagnosticul hipertensiunii portale, confirmarea prezenței varicelor eso-gastrice, clasificarea acestora, dar și stratificarea riscului de sângerare la pacienții cirofici.

Materiale și metode: s-a realizat un studiu prospectiv care a inclus 130 de pacienți diagnosticați anterior cu ciroză hepatică de diverse etiologii, desfășurat în cadrul secției de Medicală II și Gastroenterologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2017 – ianuarie 2018. În studiu au fost incluși toți pacienții cu vârste cuprinse între 17-70 ani cu ciroză compensată, diagnosticată clinic, biologic sau histologic. Nu au fost incluși pacienții ce prezentau semne de decompensare (ascită, encefalopatie) sau cu sângerare variceală anterioară, diagnosticați cu hepatocarcinom multicentric, cu comorbidități ce puteau modifica determinările elastografice, precum și bolnavii care au primit tratament cu beta blocant, administrat cu 14 zile anterior includerii în studiu.

Protocolul standard a urmărit efectuarea anamnezei, a unui examen clinic complet, a investigațiilor biologice (hemogramă, coagulogramă, probe biochimice) și a celor paraclinice (ecografie abdominală simplă, urmată de elastografia hepatică și splenică prin tehnica ARFI, apoi endoscopia digestivă superioară). Toate rezultatele au fost introduse în baze de date, prelucrate și apoi s-a calculat impactul acestora asupra detecției non-invazive a varicelor eso-gastrice și a riscului de hemoragie variceală. Astfel, studiul a fost împărțit în trei categorii distinse, în funcție de scopurile propuse.

Lotul este alcătuit din pacienți cu vârste cuprinse între 34 și 79 ani, cu o ușoară predominanță a sexului masculin. Cea mai frecventă etiologie este reprezentată de ciroza virală cu virus hepatic C (54%), urmată de cea etilică (26%), apoi cea virală cu VHB (14,5%), ciroza criptogenică (3%), mixtă (1,5%) și ciroza biliară primitivă (<1%).

Rezultate:

1. Rolul markerilor non-invazivi în diagnosticul hipertensiunii portale

În studiul de față nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește **vârsta** și apariția varicelor eso-gastrice în grupul de pacienți diagnosticați cu varice eso-gastrice, deși în literatura de specialitate vârsta este un factor important în apariția și evoluția varicelor eso-gastrice (rata de incidență pentru apariția de varice noi crește cu 8% pe an [26]). De asemenea, nu s-a putut găsi o corelație între **sexul** pacientului și prezența acestora, distribuția lotului fiind aproximativ egală, cu o ușoară predominanță a sexului masculin. Unele studii atestă că femeile au un efect protectiv în ceea ce privește evoluția bolii [27].

Etiologia cirozei poate reprezenta un factor important privind apariția varicelor eso-gastrice. Datele din literatură se corelează cu cele din studiul de față, care arată că varicele se dezvoltă cu precădere la pacienții cirofici cu etiologie virală (VHB și VHC) și etilică [28]. Mai mult, studiul lui Cales et al. din 1990 indică o probabilitate de creștere a apariției varicelor cu 50% în 2 ani, dacă se continuă consumul de alcool de la momentul diagnosticului.

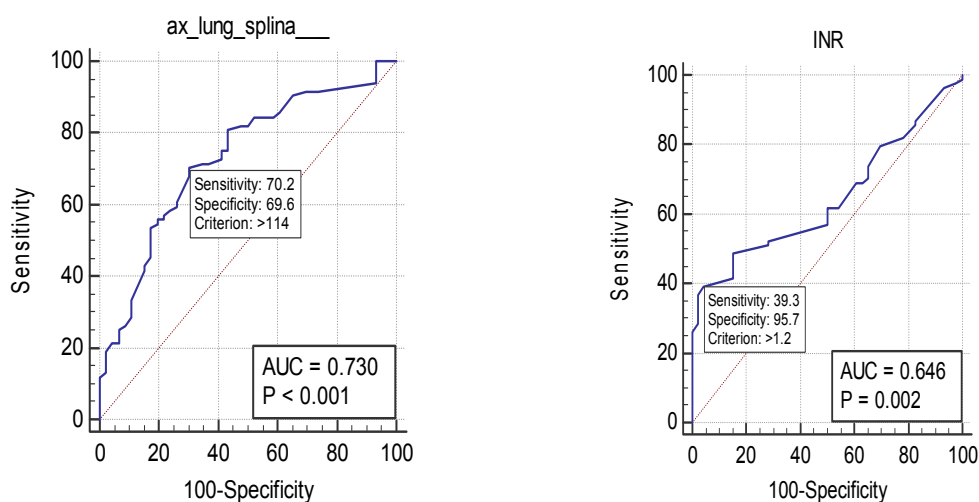
Transaminazele (ASAT, ALAT) per se, indică o afectare a funcției hepatice, dar nu este indicat a fi utilizate ca markeri non-invazivi individuali de predicție al apariției varicelor eso-gastrice, ele fiind mai eficiente în diverse scoruri de predicție. În lucrarea de față, dacă analizăm cele două transaminaze, se observă o mai bună capacitate de predicție a ALAT-ului (specificitate > 85%) privind prezența varicelor. Riscul de apariție al acestora crește cu 2,1 % pentru fiecare unitate în plus (1 UI/ml) adăugată valorii normale maxime ALAT. În alte studii, dimpotrivă, creșterea ASAT-ului este asociată cu prezența unor varice de grad crescut, cu risc mare de sângerare [29].

Trombocitopenia la pacienții cirofici este atribuită hipersplenismului și hipertensiunii portale. Este cunoscut și demonstrat prin multiple studii [29] că numărul scăzut de trombocite este asociat independent cu apariția varicelor esofagiene, dar și cu clasificarea acestora [30]. Din datele rezultate din studiul lui Madhotra et al., efectuat în 2008, reiese că o valoare a

trombocitelor mai mică de 68.000 cel/mm³ indică prezența varicelor (sensibilitate și o specificitate în jur de de 73%). Aceste date sunt în concordanță cu cele din studiul de față, unde trombocitopenia la pacienții cu varice eso-gastrice (valoare medie=132.282,40 cel/mm³) are o specificitate de circa 80%, aria curbei ROC fiind 0,703, cu p<0,0001.

Biologic, măsurarea **INR**-ului are o capacitate independentă foarte bună de prezicere a apariției varicelor eso-gastrice, astfel încât pentru fiecare unitate în plus față de valoarea normală, riscul crește de 36,64 de ori. Valoarea medie a INR-ului la pacienții cu varice eso-gastrice a fost de 1,12 față de 1,05 la bolnavii fără varice (p=0,00603). De astfel, cu cât valoarea INR-ului este mai crescută, cu atât gradul varicelor este mai mare [31].

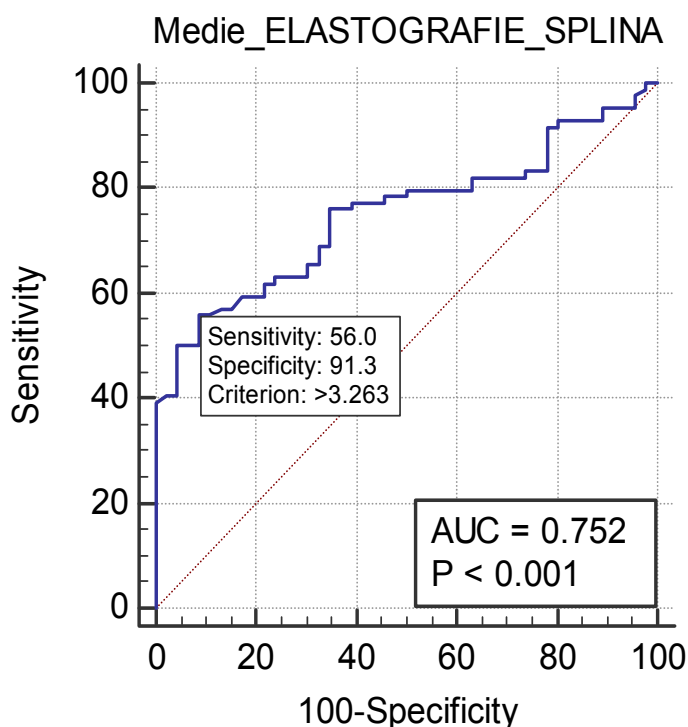
Alți doi parametri ecografici ce pot fi folosiți independent ca markeri non-invazivi de apariție al varicelor eso-gastrice sunt reprezentați de măsurarea diametrului longitudinal al splinei (mai mare de 120 mm) [30][32] și diametrul venei porte (mai mare de 12 mm) [33]. În lotul studiat, varicele au putut fi detectate la valori medii ale diametrului longitudinal al splinei de 133,5 mm (AUROC=0,730, cu o sensibilitate și o specificitate de aproximativ 70%) și o valoare medie a diametrului venei porte de 11,07 mm (cu AUROC=0,653, cu sensibilitate și specificitate de aproximativ 70%). Creșterea diametrului longitudinal al splinei cu o unitate (1 mm), crește riscul de dezvoltare al varicelor cu 3,9%. Pentru diametrul venei porte riscul de apariție al varicelor eso-gastrice crește cu 2,4% pentru fiecare unitate (1 mm) adăugată în plus față de valoarea normală (OR=1,272).



Graficul 1 – Aria curbei ROC privind rolul diametrului longitudinal al splinei și al INR-ului în prezicerea varicelor eso-gastrice

Elastografia hepatică este o metodă non-invazivă ce ajută la diagnosticul hipertensiunii portale. În ceea ce privește rolul acesteia în apariția varicelor eso-gastrice, în studiul efectuat s-a observat că are o sensibilitate de peste 80%, iar pentru fiecare unitate adăugată în plus (1m/s) valorii normale, riscul crește cu 11%. Studiul lui Zaki et all [34] afirmă că la valori mai mari de 26,5 kPa, elastografia hepatică are o sensibilitate de 88% și o specificitate de 85% în prezicerea varicelor eso-gastrice.

Elastografia splenică, marker non-invaziv independent, are o foarte bună capacitate de predicție în vederea apariției varicelor eso-gastrice, având o specificitate de peste 90%, la o valoare cut-off > 3,263 m/s, cu aria curbei ROC de 0,752, la valori $p < 0,0001$. Riscul de apariție al varicelor crește cu 17% pentru fiecare unitate adăugată în plus (1 m/s) (OR=5,473; $p=0,000$). Datele din studiul nostru sunt conforme cu cele din literatura de specialitate, multiple studii [35][36] demonstrând buna capacitate de predicție a elastografiei splenice în apariția varicelor eso-gastrice.



Graficul 2 – Aria curbei ROC privind rolul elastografiei splenice în prezicerea varicelor eso-gastrice

2. Rolul markerilor non-invazivi în clasificarea varicelor eso-gastrice

Având în vedere clasificarea varicelor eso-gastrice, se constată că valorile crescute ale ASAT[29] sunt corelate cu varicele esofagiene mari. Același lucru se observă și pentru numărul scăzut al trombocitelor[30], precum și pentru creșterea diametrului longitudinal al splinei și al venei porte[30], adică valorile obținute se corelează cu apariția varicelor esofagiene mari. Un alt parametru utilizat este măsurarea INR-ului, care, la valori crescute, este asociată cu varice de grad mare[31]. De menționat că în studiul de față nu s-au identificat valori limită care să clasifice cu precizie gradul varicelor. De asemenea, atât elastografia hepatică, cât și cea splenică pot fi utile în clasificarea varicelor eso-gastrice. Mai mult, un studiu efectuat de Xiaomen Ma et al. [37] demonstrează superioritatea elastografiei splenice. Așadar, cu cât valorile măsurate prin această tehnică sunt mai crescute, cu atât există șansa ca varicele să fie de grad mare.

3. Rolul markerilor non-invazivi în prezicerea riscului de sângerare variceală

În lucrarea de față, ținând cont de **etiologia** cirozei, s-a observat că 64,3% din pacienții cu stigmat de sângerare au fost confirmați cu ciroză hepatică cu virusul hepatic C. Acest lucru se datorează faptului că majoritatea pacienților incluși în studiu au fost diagnosticați cu această patologie. În ceea ce privește ciroza etilică, sunt studii [38] care atestă că întreruperea consumului de alcool poate preveni apariția hemoragiei variceale.

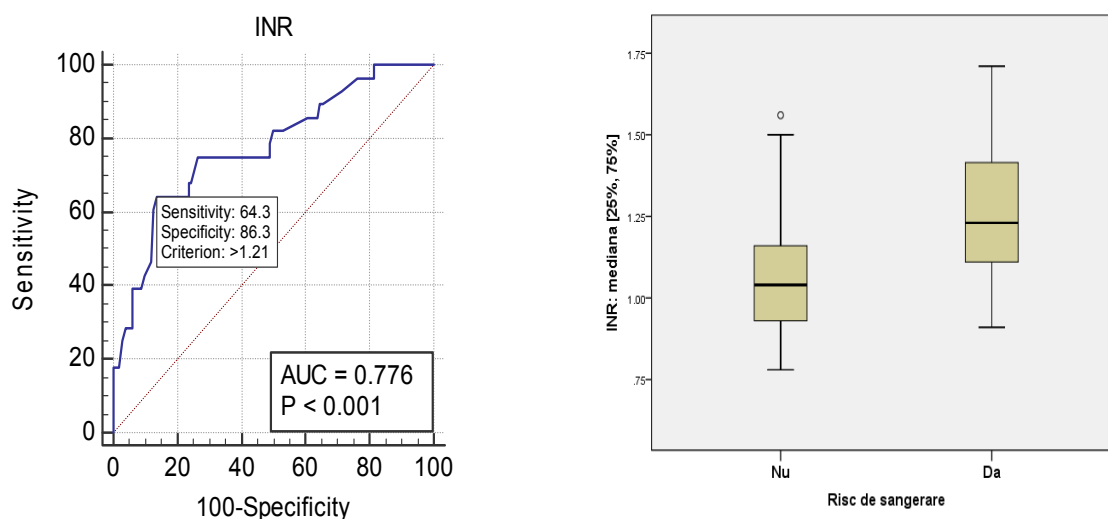
Referitor la **vârsta**, în studiul de față se constată că pentru fiecare unitate adăugată în plus vârstei (1 an), riscul de hemoragie variceală crește de aproximativ 0,84 ori.

În ceea ce privește **sexul** pacienților, s-a observat că 57% dintre pacienții care au risc crescut de sângerare variceală sunt de sex feminin. Din modelul de regresie logistică reiese faptul că sexul masculin este factor de protecție. De astfel, în literatură [39][40] este cunoscut faptul că riscul de mortalitate prin hemoragie variceală crește direct proporțional cu vârsta, iar sexul feminin este mai predispus. Ultimele studii arată o tendință de scădere a mortalității la sexul feminin, dacă se ia în calcul vârsta și clasa Child [39].

Măsurând **valorile transaminazelor** se constată că ASAT are o sensibilitate de 92.86% (AUROC=769, $p < 0.0001$), comparativ cu ALAT, care are o sensibilitate de 53.57% și specificitate de 83.33% (AUROC=657, $p = 0.0150$). Se observă că valorile crescute ale ASAT au o specificitate mai bună în prezicerea hemoragiei variceale. Totuși, literatura de specialitate preferă utilizarea acestora în diverse scoruri (ASAT/ALAT ratio - AAR, scorul APRI, FIB-4 Index) de prezicere a riscului de hemoragie variceale [41].

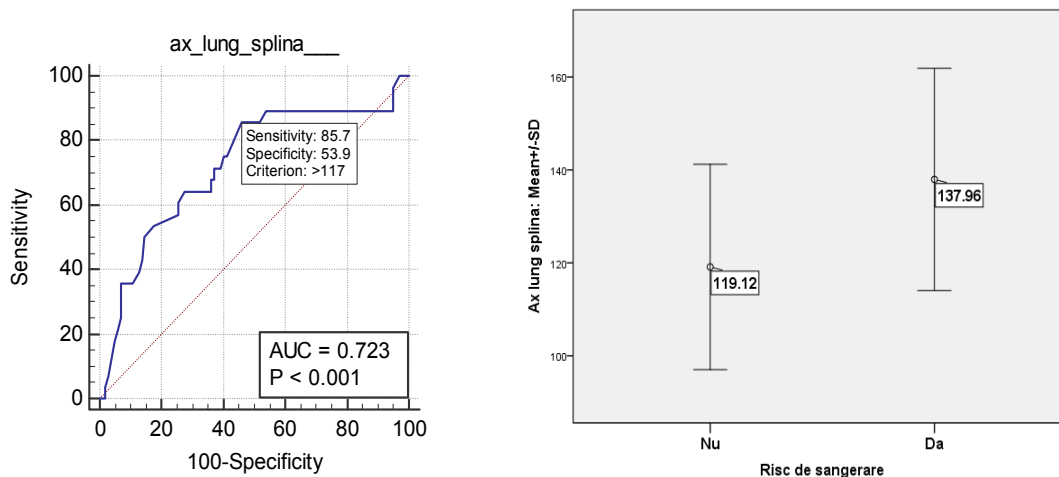
Atât în studiul de față, cât și în studiile internaționale [42], s-a observat că atât scăderea **trombocitelor**, cât și creșterea INR-ului sunt unele dintre variabilele independente cu cel mai mare impact asupra evaluării riscului de hemoragie. În grupul de pacienți observați, se constată că măsurarea trombocitelor este singurul marker non-invaziv cu o specificitate și sensibilitate mare. Pentru fiecare unitate (1 000 cel/mm³) care se scade din valoarea normală a trombocitelor se adaugă un risc de apariție a hemoragiei variceale de 1.00 ori mai mare (de exemplu, pentru o scădere cu 2 000 cel/mm³ a trombocitelor, riscul de hemoragie variceală crește de două ori).

Riscul de hemoragie variceală crește direct proporțional cu valoarea **INR-ului** (AUROC = 0,776, cu o specificitate de 86.27%), cu o foarte bună capacitate de predicție a sângerării variceale observată în studiul de față. Totuși există studii [43] în care s-a observat că valoarea INR-ului nu are un impact semnificativ asupra prezicerii riscului de sângerare.



Graficul 3 – Aria curbei ROC și valorile medii ale INR-ului în evaluarea riscului de sângerare variceală

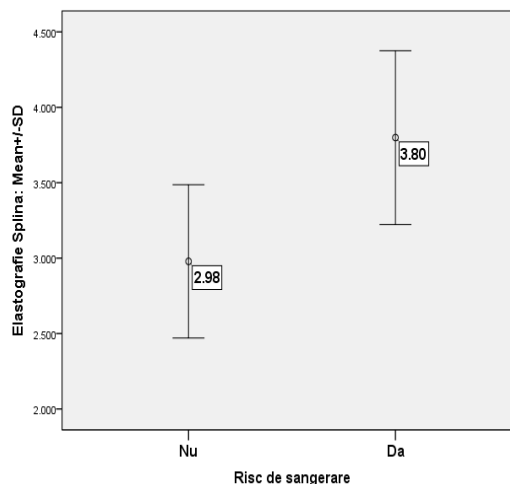
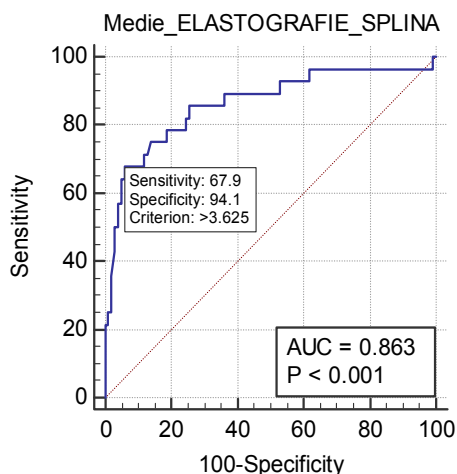
În lucrarea de față s-a observat că parametrii non-invazivi ecografici, **diametrul longitudinal al splinei și diametrul venei porte** pot contribui în cazul evaluării riscului de sângerare variceală. Astfel, ambele variabile au sensibilitate de peste 85% (pentru diametrul longitudinal al splinei – 85,71%, iar pentru diametrul venei porte – 88,89%), dar cu specificități scăzute, în jur de 50%. S-a remarcat că pentru fiecare unitate adăugată în plus valorii normale (120 mm pentru diametrul longitudinal al splinei, respectiv 12 mm pentru diametrul venei porte), riscul de hemoragie variceală crește de 1,036 ori pentru diametrul longitudinal al splinei, respectiv de 1,470 ori pentru diametrul venei porte. În studiul actual, valoarea medie a diametrului longitudinal al splinei la pacienții cu risc crescut de sângerare a fost de 138 mm (p=000139, Independent Samples Test).



Graficul 4 – Aria curbei ROC și valorile medii ale diametrului longitudinal al splinei în evaluarea riscului de sângerare variceală

Elastografia hepatică [44] este o metodă non-invazivă având rol de predicție în apariția varicelor eso-gastrice, cu o sensibilitate de peste 80%. Pentru fiecare unitate adăugată (1 m/s) valorii normale, riscul de apariție a varicelor esofagiene crește de 3,070 ori ($p=0,002$). Elastografia hepatică evaluată prin tehnica ARFI a avut o medie a valorilor crescută la pacienții cu risc crescut de hemoragie variceală. Modelul de regresie logistică estimează un risc hemoragic ce crește de 2,192 ori pentru fiecare unitate adăugată (1 m/s). Analizând aria de sub curba AUROC ($=0,627$, $p=0,0342$) se observă că are o sensibilitate de 85,71%, dar cu o specificitate de numai 44%, datele fiind asemănătoare cu cele din studiul efectuat de Wang XK[36]. Valoarea cut-off a elastografiei hepatice de predicție a sângerării variceale a fost de 33,2 kPa, cu o sensibilitate de 95,24% și cu o sensibilitate de 66,02%. Deocamdată se recomandă precauție în evaluarea sângerării variceale prin această metodă.

În schimb, în ceea ce privește **elastografia splenică**, s-au efectuat diverse studii ce au demonstrat o foarte bună capacitate de predicție a apariției varicelor eso-gastrice [45]. Referitor la capacitatea de predicție a riscului de sângerare, pare să fie variabila independentă cu cea mai mare specificitate de prezicere a riscului de hemoragie variceala dintre toți markerii non-invazivi evaluați, respectiv 9,12% (AUROC=863, $p<0.0001$), pentru o valoare cut-off $> 3,625$ m/s. Date asemănătoare au fost obținute și în studiul efectuat de Wang XK et al. [36], unde aria curbei ROC privind capacitatea de predicție a hemoragiei variceale a fost de 0,923 (CI 95%: 0,875-0,971), cu o valoare cut-off de 55,2 kPA, având o sensibilitate și o specificitate de 90,48%, respectiv 86,41%. De asemenea, într-un studiu egiptean (Ossma et al.) [46] s-a demonstrat superioritatea elastografiei splenice față de cea hepatică în prezicerea varicelor cu risc crescut de sângerare.



Graficul 5 – Aria curbei ROC și valorile medii ale elastografiei splenice în evaluarea riscului de sângerare variceală

S-a încercat dezvoltarea unui *algoritm non-invaziv de predicție a hipertensiunii portale*, ce implică modificarea simultană a următoarelor variabile: diametrul longitudinal al splinei, măsurarea elastografiei splenice și a INR-ului. Aria curbei ROC privind capacitatea de predicție a acestui algoritm a fost de 0,806, cu un interval de confidență 95% de la 0,728 până la 0,870, cu scor excelent de predicție în dezvoltarea hipertensiunii portale la pacienții cirofici.

Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	P
Diametrul longitudinal splină	0.034093	0.011059	9.5043	0.0020
Medie elastografie splenică	1.42955	0.44001	10.5551	0.0012
INR	3.60118	1.50648	5.7143	0.0168
Constant	-11.67330	2.60868	20.0237	<0.0001

În ceea ce privește dezvoltarea unui *algoritm non-invaziv util în apariția hemoragiei variceale*, măsurarea următorilor markeri non-invazivi - INR, diametrul longitudinal al splinei, elastografia splenică - s-a dovedit a fi foarte eficientă. Aria curbei ROC a acestui algoritm a fost de 0,983, cu un interval de confidență 95% cuprins între 0,943 și 0,998, astfel spus, cu un scor remarcabil în predicția sângerării variceale la pacienții cirofici.

ROC curve analysis

Area under the ROC curve (AUC)	0.983
Standard Error	0.00881
95% Confidence interval	0.943 to 0.998

Capitolul VII - Concluzii

1. Prezența varicelor eso-gastrice, una dintre cele mai severe complicații ale cirozei hepatice, poate fi prezisă cu ajutorul markerilor non-invazivi precum creșterea transaminazelor (în special, a ALAT-ului), scăderea numărului de trombocite, creșterea INR-ului, valori crescute ale diametrului longitudinal al splinei, valori crescute ale diametrului venei porte, dar și valori crescute ale elastografiei hepatice și splenice.

2. Pentru clasificarea varicelor eso-gastrice (varice mici, mari) s-a dovedit utilă determinarea numărului de trombocite (valori scăzute sunt asociate cu varice eso-gastrice mari), diametrul longitudinal al splinei (valori crescute peste 120 mm pot confirma prezența varicelor mari), evaluarea INR-ului (valorile crescute afirmă prezența varicelor mari), măsurarea elasticității splenice și, implicit, creșterea valorilor acesteia, care s-a dovedit a fi cel mai important parametru în clasificarea varicelor eso-gastrice.

3. În ceea ce privește riscul de sângerare, deși toți markerii non-invazivi evaluați și modificările valorice ale acestora s-au corelat cu risc hemoragic crescut, semnificativ statistic rămân creșterea ASAT, scăderea numărului de trombocite, creșterea INR-ului, creșterea diametrului longitudinal al splinei și creșterea valorii elastografiei splenice.

4. Vârsta pacientului influențează riscul de hemoragie variceală (acesta crește cu 4,2% pentru fiecare an adăugat).

5. Creșterea valorilor transaminazelor s-a dovedit un marker non-invaziv eficient pentru confirmarea prezenței varicelor (în special, ALAT-ul cu o specificitate de 86,96%), dar și pentru evaluarea riscului de sângerare (în special, ASAT-ul, cu o sensibilitate de 92,86%). În plus, șansa de apariție a hemoragiei variceale crește cu 2% pentru fiecare unitate în plus adăugată valorii normale a ALAT-ului – 1 UI/ml.

6. Determinarea trombocitelor este un foarte bun marker pentru prezicerea varicelor (specificitate 80,43%), dar și pentru clasificarea acestora. În ceea ce privește evaluarea riscului de sângerare variceală, numărul trombocitelor reprezintă un marker non-invaziv cu o specificitate și sensibilitate mari. Pentru fiecare unitate ($1\ 000\ \text{cel}/\text{mm}^3$) ce scade din valoarea normală a trombocitelor se adaugă un risc cu 2% mai mare.

7. Valori crescute ale INR-ului confirmă nu numai prezența varicelor (specificitate de 95,65%), ci ajută și la clasificarea acestora. Riscul de sângerare crește direct proporțional cu valoarea INR-ului - cu 54% pentru fiecare unitate adăugată valorii normale (AUROC=0,776, cu o specificitate de 86,27%).

8. Valori mai mari decât cele normale ale diametrului splinei (≥ 120 mm) sunt asociate cu apariția hipertensiunii portale (riscul crește cu 3,9% pentru fiecare unitate în plus peste valorile normale (1 mm) și a riscului de sângerare variceală (crește cu 3,6% pentru fiecare unitate adăugată), cu sensibilitate și specificitate de aproximativ 70%.

9. Riscul hemoragiei variceale poate fi prezis prin măsurarea diametrului venei porte - sensibilitate de 88,89% la o valoare cut-off de 10,7 mm, dar cu o performanță slabă (AUROC=0,695) În plus, analizând modelul de regresie logistică, se constată o creștere a riscului de sângerare cu 40,7% pentru fiecare unitate (1mm) adăugată.

10. Elastografia hepatică este o metodă non-invazivă relativ recentă, cu rol în diagnosticarea varicelor eso-gastrice (sensibilitate de 80%). S-a observat o creștere a riscului de apariție al varicelor de 3,070 ori pentru fiecare unitate adăugată valorii normale. În schimb, analizând impactul asupra riscului de hemoragie variceală, se observă o sensibilitate de 85,71%, dar o specificitate mică, de aproximativ 44%.

11. Elastografia splenică este una dintre cele mai bune metode cu capacitate semnificativă de precizie a prezenței varicelor esofagiene și gastrice. Riscul de apariție al acestora crește cu 17% (OR=4,17, p=0,012) pentru fiecare unitate adăugată în plus valorii normale. De asemenea, s-a observat că pentru fiecare creștere a valorii obținute prin elastografie splenică cu o unitate în plus (1m/s), riscul de hemoragie variceală crește cu aproximativ 30% (OR=42,23, p=0,0010).

Studiul a evidențiat faptul că numai anumiți parametri biologici și imagistici au fost factori predictivi independenți ai prezenței, clasificării și riscului de sângerare variceală și anume INR-ul, diametrul longitudinal al splinei și elastografia splenică.

De aceea, includerea acestora într-un algoritm non-invaziv a determinat un model predictiv cu performanță excelentă (AUROC=0,983) pentru stabilirea diagnosticului și al riscului de sângerare variceală și precum și a hipertensiunii portale.

Validarea acestui algoritm non-invaziv pe loturi mari de pacienți va constitui un instrument important în practica medicală curentă, al monitorizării pacienților cirofici, reducând numărul endoscoپیilor digestive și al complicațiilor acestora, crescând complianța bolnavilor cirofici pentru diagnosticul și monitorizarea hipertensiunii portale.

Bibliografie:

1. Molnar GB, Popa S, Jebeleanu C, Damian C, *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației*, Bacterioll Virusol, Parazitol Epidemiol, 30:141-150, 1994;
2. Detlef Schuppan and Nezam H. Afdhal *Liver Cirrhosis*, Lancet,; 371: 838–851., 2008
3. Young Kul Jung and Hyung Joon Yim *Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations*, Korean J Intern Med, 32:213-228, 2017;
4. Schuppan D, Nezam H. Afdhal *Liver Cirrhosis* Lancet. 371(9615): 838–851. 2008
5. Mathurin P, Bataller R. *Trends in the management and burden of alcoholic liver disease*. J Hepatol. 62:S38–S46,2015;
6. De Torres M, Poynard T. *Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*. Ann Hepatol. 2:5–11, 2003;
7. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot-Thoraval *The burden of liver disease in Europe – A review of Available epidemiological data*, EASL, 2013;
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol 2008;48:335-52.
9. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. *The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients*. Hepatology 43:1303-10, 2006;
10. Li M, Zheng H, Tian QB, Rui MN, Liu DW. *HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis*. Arch Med Res. 45:270–279, 2014;
11. Jameson, J Larry. *Harrison's manual of medicine 20th edition*. New York : McGraw-Hill Education, pp 2380-2389, 2018;
12. Czaja AJ *Variant forms of autoimmune hepatitis* Gastroenterol Rep. 1(1):63-70, 1999;
13. European Association for the Study of the Liver, *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*, Journal of Hepatology vol. 56 j 671–685, 2012;
14. Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: Schiff L, Schiff E, editors. *Diseases of the Liver. 7th edition* Lippencott Company, Philadelphia; Philadelphia: pp. 875–934, 1993;
15. Castera L, Pinzani M. *Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango?* Gut. 59:861–866, 2010;

16. J. F. Gerstenmaier and R. N. Gibson *Ultrasound in chronic liver disease Insights Imaging*. 5(4): 441–455, 2014;
17. Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A, Facciorusso D, Niro G, Conoscitore P, Andriulli A. *Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis*. *Aliment Pharmacol Ther*. 22:769–774, 2005;
18. A. Huber, L. Ebner, M. Montani, N. Semmo, J. Heverhagen, A. Christe, *CT findings in liver fibrosis and cirrhosis*, *Swiss Med. Wkly.*, P.w13923, 2014;
19. Ying Peng, MS Xingshun Qi, MD and Xiaozhong Guo, *Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis* 95(8):e2877, 2016;
20. Guadalupe Garcia-Tsao,^{1,2} Juan G. Abraldes,³ Annalisa Berzigotti,⁴ and Jaime Bosch *Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases* *HEPATOLOGY*, VOL. 65, NO. 1, 113-117, 2017;
21. Boyer TD, Haskal ZJ, *The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009* - American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 51(1):306, 2010;
22. Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, Chung VC, Chan ZC, Tse YK, Chim AM, Lau TK, Wong VW *Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B*. *J Hepatol*. 60(2):339-45, 2014;
23. Jung KS, Kim JH, Kim SU, Song K, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Moon DC, Song IJ, Choi GH, Park YN, Han KH *Liver stiffness value-based risk estimation of late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model*. *PLoS One*. 9(6):e99167, 2014;
24. Ioan Sporea, Roxana Şirli, Simona Bota, Carmen Fierbinţeanu-Braticevici, **Ana Petrişor**, Radu Badea, Monica Lupşor, Alina Popescu, and Mirela Dănilă *Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis?* *World J Radiol*. 3(7): 188–193, 2011;
25. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC, Bosch J. *Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension*. *J Hepatol*. 62(5):1068-75, 2015;
26. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. *Portal hypertension in cirrhosis: natural history*. In: Bosch J, Groszmann RJ, editors. *Portal hypertension: pathophysiology and treatment*, Oxford: Blackwell-Science, 72–92, 1992;

27. Rubin JB, Sundaram V, Lai JC, *Gender Differences Among Patients Hospitalized With Cirrhosis in the United States*. J Clin Gastroenterol. 54(1):83-89, 2020;
28. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, CasiniRaggi V, et al. *Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver*. Am J Gastroenterol., 92(1):66–72, 1997;
29. Long-Bao Yang, Jing-Yuan Xu, Xin-Xing Tantai, Hong Li, Cai-Lan Xiao, Cai-Feng Yang, Huan Zhang, Lei Dong, and Gang Zhao, *Non-invasive prediction model for high-risk esophageal varices in the Chinese population*, World J Gastroenterol., 26(21): 2839–2851, 2020;
30. Sharma SK, Aggarwal R. *Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters*. J Gastroenterol Hepatol., 22:1909–15, 2007;
31. Bledar Kraja, Iris Mone, Ilir Akshija, Adea Koçollari, Skerdi Prifti, and Genc Burazeri, *Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients*, World J Gastroenterol., 23(26): 4806–4814, 2017;
32. Wan-dong Hong, Qi-huai Zhu, Zhi-ming Huang, Xiang-rong Chen, Zen-cai iang, Si-hao Xu & Kunlin Jin, *Predictors of esophageal varices in patients with HBV-related cirrhosis: a retrospective study*, BMC Gastroenterology vol 9, Article no: 11, 2009;
33. Chandail VS, Kotwal SK, Koul S, Gupta R, Mahajan A. *Non-invasive markers for prediction of varices in patients with portal hypertension*. Int J Res Med Sci., 5:1007–10, 2017;
34. Mohammed Zaki, Mohammed Hazem & Mahmoud Elsamman, *Shear wave elastography in assessment of liver stiffness and prediction of gastro-esophageal varices in patients with liver cirrhosis*, Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine volume 50, Article number: 16, 2019;
35. Fierbinteanu-Braticevici C, Tribus L, Peagu R, **Petrisor A**, Baicus C, Cretoiu D, et al. *Spleen Stiffness as Predictor of Esophageal Varices in Cirrhosis of Different Etiologies*. Scientific Reports., 9(1):16190, 2019;
36. Wang X-K, Wang P, Zhang Y, Qi S-L, Chi K, Wang G-C. *A study on spleen transient elastography in predicting the degree of esophageal varices and bleeding*. Medicine. 98(9), 2019;
37. Xiaomen Ma, L. Wang, H. Wu, Y. Feng, X. Han, Haoran Bu, and Qiang Zhu *Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis*, PLoS One, 11(11): e0165786, 2016;

38. Manuela Merli, Giorgia Nicolini, Stefania Angeloni, Vittorio Rinaldi, Adriano De Santi, Carlo Merkel, Adolfo Francesco Attili, Oliviero Riggio. *Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients*, Gastroenterology, Journal of Hepatology 38, 266–272, 2003;
39. John Willy Haukeland, Milada Cvancarova Småstuen, Pia Pernille Pålsson, Moonisah Ismail, Zbigniew Konopski, Kristin Kaasen Jørgensen, Hans Lannerstedt, Håvard Midgard, *Effect of gender on mortality and causes of death in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. A retrospective study in Norway*, <https://journals.plos.org>, 2020;
40. Fabbian F, Fedeli U, De Giorgi A, Cappadona R, Guarino M, Gallerani M, De Giorgio R, Manfredini R., *Sex and acute oesophageal variceal bleeding-related in-hospital mortality: a 15-year retrospective study*, Eur Rev Med Pharmacol Sci., 23:811-817, 2019;
41. B. P. Priyadarshi, Imran Kamal Khan, Vinay Kumar, Ashok Kumar Verma, Tanu Midh, Madhuri, Mahendra Singh, *Study the association between platelets count and grades of oesophageal varices in patients of cirrhosis of liver with portal hypertension*, International Journal of Advances in Medicine Priyadarshi BP et al. Int J Adv Med. 7(4):603-607, 2020;
42. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR, Sankalecha TH, Samarth AR. *Role of non-invasive markers in predictions of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India*, Turk J Gastroenterol, 30(12):1036-1043, 2019;
43. Tammy T. Hsieh, Aung Kaung, Syed Hussain, Michael P. Curry, and Vinay Sundaram: *The International Normalized Ratio does not Reflect Bleeding Risk in Esophageal Variceal Hemorrhage*, Saudi J Gastroenterol., 21(4): 254–258, 2015;
44. Attia, D. et al, *Evolution of Liver and Spleen Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Quantification Elastography for Diagnosing Clinically Significant Portal Hypertension*, Ultraschall Med, 36, 603-610, 2015;
45. Park, J. Et al *Is the spleen stiffness value acquired using acoustic radiation force impulse (ARFI) technology predictive of the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis of various etiologies?*, Med Ultrason, 18, 11-17, 2016;
46. Ossama A Ahmed, Yasser A Elhossary, Ramy S.A. Hamid, Mohamed O Khalifa. *Measurement of liver and spleen stiffness by acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive detection of esophageal varices in Egyptian cirrhotic patients*, The Egyptian Journal Of Internal Medicine, Vol.31, issue:1; p.78-85, 2019;

Anexe

Listă abrevieri

AASLD – American Association for the Study of the Liver

ADN – Acid dezoxiribonucleic

ALAT – Alanine amino-transferaza

ARN – Acid ribonucleic

ASAT – Aspartat amino-transferaza

CC – Ciroză compensată

CT – Computer tomografie

EASL – The European Association for the Study of the Liver

γ GT - γ glutamil-transferaza

Htp – Hipertensiune portală

HVPG - Gradient de presiune venos hepatic

INR – International Normalized Ratio

NAFL – Steatoză non-alcoolică

NAFLD – Boală hepatică non-alcoolică

NASH – Steato-hepatită non alcoolică

PBH – Puncție biopsie hepatică

SVR – Răspuns viral susținut

TIPS – Șunt portosistemic intrahepatic

VHB – Virus hepatic B

VHC – Virus hepatic C

WHO – World Health Organisation

Listă grafice

Graficul 1 – Aria curbei ROC privind rolul diametrului longitudinal al splinei și al INR-ului în prezicerea varicelor eso-gastrice

Graficul 2 – Aria curbei ROC privind rolul elastografiei splenice în prezicerea varicelor eso-gastrice

Graficul 3 – Aria curbei ROC și valorile medii ale INR-ului în evaluarea riscului de sângerare variceală

Graficul 4 – Aria curbei ROC și valorile medii ale diametrului longitudinal al splinei în evaluarea riscului de sângerare variceală

Graficul 5 – Aria curbei ROC și valorile medii ale elastografiei splenice în evaluarea riscului de sângerare variceală.