

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ
BIOCHIMIE**

MODIFICĂRI BIOCHIMICE ÎN CIROZA HEPATICĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. VALERIU ATANASIU**

**Student doctorand:
NEDELCU RUXANDRA (căsăt. CIOARCĂ-NEDELCU)**

2024

Cuprins

Abrevieri	4
I. Partea generală	8
1. Introducere	8
2. Ciroza hepatică.....	12
2.1 Definiție și epidemiologie	12
2.2. Etiologie	12
2.3 Fiziopatologie.....	13
2.4 Tablou clinic	14
2.5. Diagnostic paraclinic	16
2.6. Biopsia hepatică și scorul METAVIR	20
2.7. Diagnosticul histopatologic al cirozei hepatice	22
2.8. Diagnostic pozitiv.....	23
2.9. Complicațiile cirozei hepatice	24
2.9.1 Encefalopatia hepatică.....	25
2.9.2 Ascita	26
2.9.3 Peritonita bacteriană spontană	28
2.9.4 Hepatocarcinomul	29
2.9.5 HDS prin efracție de varice esofagiene.....	29
2.10. Tratament	30
2.10.1 Măsurile generale	30
2.10.2 Tratamentul etiologic	31
2.10.3 Tratamentul patogenic	32
II. Partea specială	33
1.1 Introducere	33
1.2 Boala alcoolică hepatică-de la steatoză la ciroză-mecanisme biochimice..	36
2. Ipoteza de lucru și obiective generale	45

3. Metodologia generală a cercetării	48
4. Markeri serici predictivi pentru ciroză în boala alcoolică hepatică - o alternativă diagnostică la elastografia cu unde acustice de tip Shear Wave	50
4.1 Introducere	50
4.2 Materiale și metode	51
4.2.1 Anamneză	52
4.2.2 Examenul clinic	52
4.2.3 Examenele paraclinice	57
4.2.4 Evaluarea steatozei și fibrozei hepatice	58
4.3 Analiza statistică	59
4.4 Rezultate	60
4.4.1 Date generale ale populației de studiu	60
4.4.1.1 Distribuția populației în funcție de vârstă	61
4.4.1.2 Distribuția populației în funcție de comorbidități	62
4.4.1.3 Distribuția populației în funcție de simptomatologia la prezentare	63
4.4.2 Evaluarea fibrozei conform elastografiei ARFI-SW	64
4.4.3 Analiza profilul biologic al pacienților din lotul de studiu	65
4.4.4 Compararea puterii diagnostice a markeilor APRI și FIB4 cu puterea diagnostică a elastografiei ARFI-SW	66
4.4.5 Caracterizarea biologică a pacienților în funcție de stadiul fibrozei hepatice	70
4.4.6 Evoluția intraspitalicească a pacienților din lotul de studiu în funcție de prezența / absența cirozei hepatice	76
4.4.6.1 Comparatie între grupul de pacienți cu ciroză și grupul de pacienți fără ciroză privind durata spitalizării	77

4.4.6.2 Distribuția pacienților cu ciroză (ciroză F4) în funcție de complicațiile prezentate la admisie.....	78
4.4.6.3 Comparație între grupul de pacienți cu ciroză și grupul de pacienți fără ciroză privind admisia în Serviciul de Terapie Intensivă	79
4.4.6.4 Comparație între grupul de pacienți cu ciroză și grupul de pacienți fără ciroză privind numărul de decese raportate	79
4.5 Discuții.....	81
4.6 Concluzii	83
5. Ciroza hepatică la un pacient cu hepatită autoimună și alcoolism cronic	84
5.1 Introducere	84
5.2 Materiale și metode	88
5.3 Diagnostic diferențial	96
5.4 Discuții.....	100
5.5 Concluzii	101
6. Concluzii finale și contribuții personale	103

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- **Cioarca-Nedelcu R**, Valeriu A, Stoian I. Alcoholic liver disease-from steatosis to cirrhosis-a biochemistry approach. *J Med Life*. 2021 Sep-Oct; 14(5): 594–599. doi: 10.25122/jml-2021-0081 PMID: PMC8742892. (capitol 1.2, pag 38-47)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8742892/>
- **Cioarca-Nedelcu R**, Kundnani N R, Sharma A, Nistor D, Maghet E, Atanasiu V, Stoian I. Serum biomarkers predictive of cirrhosis in alcoholic liver disease as an alternative to ARFI-SW elastography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Jun; 27(12):5590-5595. doi: 10.26355/eurrev_202306_32797 PMID: 37401296. **ISI – IF: 3,7**. (capitol 4, pag 52-85)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37401296/>
- **Cioarca-Nedelcu R**, Atanasiu V, Istrate B E, Nistor D, Proks M, Maghet E, Preda M, Stoian I. Liver cirrhosis in a patient with alcohol dependence and autoimmune hepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Apr;28(8):3099-3103. doi: 10.26355/eurrev_202404_36025 PMID: 38708468 (capitol 5, pag 86-108)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38708468/>

Introducere

Ciroza hepatică reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. Este dificil de estimat prevalența acestei patologii în populația generală, deoarece, de cele mai multe ori, ciroza hepatică este subdiagnosticată. Cauzele principale responsabile de apariția cirozei sunt reprezentate de consumul cronic de alcool, infecțiile virale cu virusurile hepatice B, D și C și steato-hepatita non-alcoolică[1].

În continuare, voi prezenta motivele care m-au determinat să aleg această temă de cercetare doctorală și, totodată, implicațiile socio-economice ale bolii alcoolice hepatice la nivel global.

Boala alcoolică hepatică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu implicații semnificative asupra morbidității și mortalității. Denumirea de “boală alcoolică hepatică” reprezintă termenul general utilizat pentru totalitatea afecțiunilor hepatice cauzate de consumul de alcool. Spectrul acestei patologii este unul larg și poate varia de la hepatomegalie asimptomatică până la insuficiență hepatică severă.

Boala hepatică alcoolică cuprinde o gamă variată de leziuni hepatice, dintre care cele mai reprezentative sunt steatoza, steatohepatita, fibroza și ciroza. Steatoza este primul răspuns al ficatului la consumul excesiv de alcool, caracterizată prin acumularea de trigliceride în hepatocite. Aceasta poate progresa către steatohepatită, o formă mai severă și inflamatorie de leziune hepatică. Steatohepatita alcoolică poate favoriza dezvoltarea fibrozei hepatice, proces în care se depun în exces proteine ale matricei extracelulare. Răspunsul fibrotic începe cu fibroza pericelulară activă, care avansează către ciroză, caracterizată prin cicatrizarea excesivă și ireversibilă a parenchimului hepatic. Drept urmare, ciroza determină deteriorarea funcției hepatice, care poate duce, în final, la insuficiență hepatică și hipertensiune portală[2].

Atât diagnosticarea timpurie, cât și stadializarea corectă a fibrozei hepatice sunt printre cele mai importante proceduri în managementul pacienților cu boală hepatică alcoolică. Deși biopsia hepatică este, în prezent, considerată standardul de aur pentru stadializarea fibrozei hepatice, caracterul său invaziv și riscurile aferente ale procedurii au condus la apariția și dezvoltarea altor metode cu un profil de siguranță superior.

Metodele imagistice tradiționale pentru detectarea și stadializarea fibrozei hepatice includ imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (CT). Cu toate

acestea, una dintre cele mai utilizate metode, în prezent, pentru detectarea și stadializarea fibrozei hepatice este elastografia hepatică, fie ea asociată sau nu cu ecografia abdominală, având avantajele de a fi lipsită de invazivitate și foarte ușor de realizat.

Pe lângă metodele elastografice de diagnosticare și stadializare ale fibrozei hepatice, merită menționate și sistemele de scoruri ce utilizează markeri biochimici precum indexul raportului aspartat aminotransferazei la trombocite (APRI) și indexul fibrozei 4 (FIB-4).

Avantajele principale ale acestor biomarkeri sunt reprezentate de lipsa invazivității, disponibilitatea largă și accesibilitatea prețului. Cu toate acestea, până în prezent, APRI și FIB-4 au fost dezvoltate și utilizate majoritar doar în scopul diagnosticării fibrozei avansate și cirozei la pacienții cu hepatită virală cronică C. Despre aplicabilitatea acestor scoruri la pacienții cu boală hepatică alcoolică sunt, însă, puține date în prezent[3].

Conținutul tezei de doctorat

Aceasta teză de doctorat este organizată pe 2 secțiuni: o parte generală care cuprinde capitolele 1 și 2, și o parte specială care include capitolele 1,2,3,4,5,6.

Capitolul 1 al părții generale descrie amplitudinea patologiei bolii hepatice alcoolice și necesitatea descoperirii de noi metode non invazive de diagnostic și stadializare ale fibrozei hepatice.

Capitolul 2 al părții generale descrie definiția, epidemiologia, tabloul clinic și paraclinic, complicațiile și tratamentul cirozei hepatice.

În *capitolul 1* al părții speciale sunt prezentate mecanismele biochimice principale implicate în secvența steatoză – steatohepatită -fibroză – ciroză.

Capitolul 2 al părții speciale ilustrează ipoteza de lucru și obiectivele generale urmărite.

În *capitolul 3* al părții speciale este prezentată metodologia generală a cercetării a acestei teze de doctorat.

Capitolul 4 al părții speciale evaluează scorurile de fibroză APRI și FIB4 ca modalități de diagnostic și stadializare ale fibrozei hepatice, comparativ cu performanța diagnostică a elastografiei ARFI-SW. Rezultatele studiului efectuat arată posibilitatea utilizării ambelor scoruri pentru detecția fibrozei F4 la pacienții cu boala alcoolică hepatică din lotul de studiu.

În *capitolul 5* al părții speciale este prezentat un studiu de caz al unei paciente cu afectare hepatică inițial considerată de cauză etanolică. După efectuarea unei anamneze detaliate și a unor investigații paraclinice suplimentare (ce includ scorurile de fibroză prezentate mai sus) și teste imunologice specifice (ANA, ASMA, antiLKM1), diagnosticul final a fost de ciroză hepatică de cauză autoimună la o pacientă cu consum cronic de alcool.

Capitolul 6 al părții speciale redă concluziile generale rezultate în urma acestui studiu doctoral, precum și contribuțiile personale din cadrul acestei teze.

I. Partea generală

1.Introducere

Lucrarea doctorală de față se axează pe determinarea modificărilor biochimice care apar în ciroza hepatică de etiologie etanolică, ca parte integrată în spectrul bolii alcoolice hepatice.

Obiectivul principal al tezei constă în determinarea unei metode non-invazive de detecție a cirozei la pacienții cu consum cronic de alcool. Metoda trebuie să fie ieftină, să aibă la bază markeri biochimici ușor de determinat și de integrat în scoruri predefinite în literatura de specialitate (ex. APRI și FIB 4) și să aibă aceeași putere diagnostică precum alte metode non-invazive, însă mai scumpe, de evaluare de a fibrozei (ex. elastografia ARFI point Shear Wave)[4].

Totodata am incercat si sa accentuez importanta diagnosticului diferentia al cirozei etanolice cu celelalte patologii existente, având ca exemplu cazul medical prezentat in capitolul 5.

2. **Ciroza hepatică**

Ciroza hepatică (CH) poate fi definită ca fiind stadiul final al tuturor afecțiunilor hepatice cronice. Aceasta se caracterizează prin fibroză extensivă ce determină reorganizarea structurii hepatice, și apariția nodulilor de regenerare, uneori însoțiți simultan de inflamație și necroză hepatocitară.

Procesul evolutiv cirotic se desfășoară treptat pe parcursul mai multor ani, uneori chiar decenii. Indiferent de factorul etiologic al cirozei, necroza și inflamația specifice hepatitelor cronice, determină apariția treptată a vindecării prin formare de benzi de colagen care întrerup structura normală a ficatului.

Principalii factori etiologici ai cirozei hepatice sunt: consumul excesiv de alcool; infecția cronică cu virusurile cu tropism hepatic B, C și D; colangita sclerozantă primitivă; ciroza biliară primitivă; ciroza biliară secundară obstrucțiilor biliare cronice; hepatita autoimună; hepatita medicamentoasă (oxifenisatină, amiodaronă, metotrexat, izoniazidă); tulburări de nutriție (malnutriție cronică, sindrom de intestin scurt, bypass intestinal); hemocromatoza – depunere exagerată de fier în ficat; boala Wilson – depunere exagerată de cupru în ficat secundară deficitului de ceruloplasmină; deficitul de alfa-1 antitripsină; glicogenoze – depunere excesivă de glicogen în ficat; ciroza cardiacă (în insuficiența cardiacă congestivă); sindromul Budd-Chiari (ocluzia prin trombi a venelor suprahepatice); boala veno-ocluzivă; fibroza portală idiopatică și ciroza criptogenică [1];

Ciroza hepatică, din punct de vedere anatomopatologic, se identifică prin prezența septelor fibrotice ce unesc zonele centro-lobulare fie între ele, fie cu spațiile porte, delimitând astfel nodulii de regenerare, care reprezintă, de fapt, grupuri de hepatocite fără venula centro-lobulară. Acesta este mecanismul central prin care microvascularizația hepatică este distorsionată până la întreruptă, ducând în timp la compromiterea aportului sangvin portal și arterial hepatic.

Apariția nodulilor de regenerare perturbă lobulul hepatic din punct de vedere structural și funcțional deoarece schimburile din spațiul Disse, cel dintre sinusoidale hepatice și parenchimul hepatic vecin, sunt intens compromise[5].

În ciroza hepatică, sinusoidale hepatice își pierd fenestrațiile de la nivelul endoteliului vascular, iar spațiul Disse se saturează cu țesut fibrotic. Către final, hepatocitele își pierd

funcțiile de bază, apare rezistența crescută la fluxul sangvin prin ficat, iar totul culminează cu apariția hipertensiunii portale și ascitei[6].

Tablou clinic

În ciroza hepatică, pacienții pot prezenta o gamă variată de simptome care pot merge de la complet asimptomatic până la semne specifice de insuficiență hepatică și hipertensiune portală (edeme, ascită, icter sclero-tegumentar, hemoragie digestivă superioară prin efracția varicelor eso-gastrice).

În stadiile incipiente, pacienții, așa cum am menționat deja, pot fi complet asimptomatici. Cele mai timpurii simptome sunt adesea astenia, fatigabilitatea, anorexia și disconfortul abdominal asociat cu senzația de balonare, ambele putând fi determinate de hipertensiunea portală și ascită.

În colestaza prelungită (hepatita acută etanolică cu icter scler-tegumentar, colangita biliară primitivă sau colangita sclerozantă), pruritul determinat de excesul de săruri biliare de la nivelul tegumentului este simptomul specific.

De asemenea, dispneea datorată sindromului restrictiv pulmonar, poate apărea la pacienții cu ascită voluminoasă sau hidrotorace. Febra poate surveni în timpul episoadelor de citoliză majoră (hepatita acută etanolică, insuficiența hepatică acută fulminantă) și, totodată în contextul unor complicații infecțioase (ex. peritonita bacteriană spontană).

La femei, pot apărea tulburări ale ciclului menstrual datorate hiperestrogenismului care inhibă axa hipotalamo-hipofizo-ovariană responsabilă de ovulație, mergând până la amenoree[7].

Din punct de vedere **biologic**, ciroza hepatică prezintă următoarele modificări:

- **Sindromul de citoliză** se definește prin creșterea transaminazelor (AST, ALT) de obicei la valori nu foarte mari. Episoadele acute de citoliză pot apărea în hepatita acută etanolică sau în ciroza hepatică autoimună.
- **Sindromul colestatic** apare prin creșterea bilirubinei totale cu predominanța celei directe, creșterea gama-glutamyl-transpeptidazei (mai ales, în ciroza alcoolică) și a fosfatazei alcaline (în special, în colangita biliară primitivă și colangita sclerozantă).

- **Sindromul inflamator** se caracterizează prin hipergamaglobulinemie: IgG în ciroza de etiologie autoimună, IgA în ciroza alcoolică și Ig M în ciroza secundară colangitei sclerozante și cirozei biliare primitive.
- **Sindromul hepatopriv** se datorează insuficienței hepatocelulare și apare în ciroza avansată.
- **Tabloul hematologic** are ca element central hipersplenismul secundar splenomegaliei generate de hipertensiunea portală.
- **Anemia macrocitară** apare frecvent în ciroza alcoolică datorita deficitului de vitamina B12 asociat.
- **Leucocitoza** apare în suprainfecții, cel mai comun exemplu fiind peritonita bacteriană spontană a ciroticului, sau în sindromul Zieve (sindrom definit prin hepatita acută etanolică suprapusă cirozei, caracterizat prin icter, hiperlipidemie severă și anemie hemolitică)[8].

Ultrasonografia abdominală reprezintă o investigație foarte des folosită pentru diagnosticarea cirozei hepatice. În stadiul inițial al cirozei, structura hepatică poate fi aparent normală, asociindu-se, eventual, doar cu splenomegalie (diametrul anteroposterior al splinei ≥ 12 cm). În ciroza avansată, modificările ecografice sunt puternic sugestive pentru diagnostic. Se pot detecta/aprecia:

- lichidul liber intraperitoneal – ascita – reprezentând unul dintre semnele principale de decompensare portală a cirozei;
- dimensiunea splinei - în cazul pacienților cu splenomegalie și dilatații venoase în hil, aceștia prezintă cel mai adesea și hipersplenism, tradus biologic prin anemie, leucopenie și trombocitopenie;
- parenchimul hepatic care poate prezenta:
 - hipertrofia lobului caudat (diametrul antero-posterior peste 35 mm), în special în cazul pacienților alcoolici;
 - dedublarea peretelui vezicii biliare cu o grosime de peste 3 mm, necesitând diagnosticul diferențial cu colecistita;
 - noduli de regenerare responsabili de caracterul neomogen și conturul neregulat hepatic;

- vena portă dilatată cu diametrul peste 14 mm, cu absența complianței respiratorii a acesteia și uneori cu inversarea fluxului, modificare evidențiată la ecografia Doppler; venă splenică dilatată cu diametrul peste 8-9 mm; vena ombilicală repermeabilizată.

Ecografia hepatică reprezintă, de asemenea, și metoda principală pentru screeningul și depistarea carcinomului hepatocelular.

Testele elastografice reprezintă la momentul actual o tehnică de o importanță deosebită deoarece sunt capabile să diagnosticheze și să stadializeze fibroza hepatică.

Principala limită a elastografiei impulsionale (FibroScan) este reprezentată de imposibilitatea de a fi folosită la pacienții cu ascită sau cu țesut adipos abdominal excesiv. În ambele cazuri, unda elastografică este puternic atenuată și se produc erori mari de măsurare. În trecut, s-a încercat, însă, fără succes, reducerea atenuării undei elastografice prin inserția unei probe ecografice de dimensiuni mai mari. S-a demonstrat prezența unor erori de măsurare importante în cazul inflamației din hepatita cronică VHC[9,10].

În opoziție față de elastografia tranzitorie, elastografia cu unde acustice (ARFI) de tip point Shear Wave deține softul necesar efectuării măsurărilor deja integrat în aparatul de ultrasonografie convențională și are ca principale avantaje posibilitatea de a fi utilizat fără erori de măsurare la pacienții cu ascită și la cei obezi.

Endoscopia digestivă superioară poate evidenția semnele hipertensiunii portale reprezentate de: varice esofagiene și/sau gastrice; gastropatie portal hipertensivă. De asemenea, gastroscopia permite efectuarea manevrelor de hemostază în cazul hemoragiei variceale sau non-variceale[6,11].

Biopsia hepatică este o procedură diagnostică importantă, utilizată pentru evaluarea bolilor hepatice cronice, inclusiv hepatitele virale, boala hepatică alcoolică cu entitățile morfopatologice reprezentate de steatoza alcoolică simplă, steatohepatita alcoolică și ciroză.

Biopsia se efectuează numai după evaluarea funcției hepatice și a coagulării pacientului și poate fi realizată percutan, transjugular sau laparoscopic[12].

Acesta permite o evaluare obiectivă și comparabilă a afectării hepatice apreciind:

- gradul de activitate necroinflamatorie (A);
- stadiul fibrozei hepatice (F) [13].

Complicațiile cirozei hepatice

Ciroza hepatică (F4 conform scorului METAVIR) se clasifică în funcție de severitatea patologiei în două stadii: stadiul compensat și stadiul decompensat.

Stadiul decompensat este reprezentat din punct de vedere histopatologic de fibroză ireversibilă a parenchimului hepatic și se traduce clinic prin: ascită (stadiul 3); icter (stadiul 4); encefalopatie (stadiul 4); hemoragie variceală (stadiul 4)[6];

Tratament

În ciroza hepatică, principalele obiective ale tratamentului sunt sistarea consumului de alcool, tratament antiviral cu eradicarea virusurilor cu tropism hepatic, menținerea stadiului compensat al cirozei și prevenția decompensării cirozei și a apariției complicațiilor.

II. Partea specială

1. Introducere

Consumul excesiv de alcool reprezintă o problemă globală de sănătate. Ficatul reprezintă organul care suferă cel mai mult datorită alcoolismului cronic, deoarece este sediul principal de metabolizare al etanolului.

Boala hepatică alcoolică înglobează o gamă largă de leziuni hepatice, cele mai caracteristice dintre acestea fiind steatoza, steatohepatita și fibroza/ciroza. Având în vedere argumentele prezentate mai sus, teza de doctorat își propune:

- aprofundarea mecanismelor prin care etanolul determină apariția cirozei, mecanisme prezentate în cadrul articolului de tip review intitulat: **“Boala alcoolică hepatică-de la steatoză la ciroză-mecanisme biochimice”**;
- probarea și validarea celor 2 scoruri - APRI și FIB-4 - ca noi markeri de detecție a cirozei la pacienții alcoolici comparativ cu elastografia de tip ARFI-SW în studiul retrospectiv prezentat în articolul original al cărui titlu este: **“Markeri serici predictivi pentru ciroză în boala alcoolică hepatică - o alternativă diagnostică la elastografia cu unde acustice de tip Shear Wave ”**;
- accentuarea importanței diagnosticului diferențial al cirozei etanolice cu celelalte patologii existente având ca exemplu cazul pacientei prezentat în articolul de tip case report: **„Ciroza hepatică la un pacient cu hepatita autoimuna și alcoolism cronic”**.

2. Ipoteza de lucru și obiective generale

Ipoteza: Utilizarea scorurilor de fibroză APRI și FIB4 ca teste substituite ale elastografiei ARFI-SW în vederea diagnosticării cirozei alcoolice.

Scop: Compararea performanței diagnostice a scorurilor APRI și FIB-4 cu performanța diagnostică a elastografiei ARFI-SW în vederea detectării pacienților cu F4 (ciroză hepatică) într-o cohortă de pacienți romani diagnosticați cu boală hepatică alcoolică.

Tot în cadrul acestui studiu, s-a dorit aproximarea cât mai exactă a celor mai bune valori prag ale scorurilor APRI și FIB4 predictive pentru ciroză (cu ajutorul indicelui Youden și analiza curbei ROC), cu scopul de a reduce necesitatea efectuării elastografiei ARFI-SW, în special, în regiunile sărace, unde această metodă nu este disponibilă.

Obiective:

- a. Înregistrarea parametrilor clinici și paraclinici ai lotului de pacienți cu boala alcoolică hepatică;
- b. Stadializarea gradului fibrozei hepatice prin elastografia cu unde acustice (ARFI) de tip Shear Wave;
- c. Stadializarea gradului fibrozei hepatice prin scorurile APRI și FIB-4;
- d. Compararea puterii diagnostice a scorurilor APRI și FIB-4 în raport cu elastografia cu unde acustice (ARFI) de tip Shear Wave.

3. Metodologia generală a cercetării

Studiul efectuat prezintă un design de tip analitic, retrospectiv, în care au fost incluși toți pacienții cu boală hepatică alcoolică admiși în cadrul secției de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență din București în intervalul ianuarie 2019 - decembrie 2020.

În cadrul tezei de doctorat, am realizat un studiu retrospectiv, de tip analitic și un studiu de caz clinic. Ambele studii au fost în conformitate cu Declarația de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale și au fost aprobate de comitetul de etică al Spitalului Clinic de Urgență din București.

Pentru realizarea studiilor, au fost colectate informații demografice de rutina și informații legate de istoricul medical (analize medicale și investigații imagistice). În întocmirea lotului de pacienți incluși în studii, au fost luate în vedere criteriile menționate mai jos.

a. Criterii de includere:

- Vârstă >18 ani;
- Prezența consumului de etanol, definit ca o cantitate >20g/zi pentru sexul masculin și >30g/zi pentru sexul feminin și evaluat conform chestionarului AUDIT-C recomandat de Organizația Mondială a Sănătății;
- Diagnostic clinic și paraclinic ce confirmă prezența bolii alcoolice hepatice.

b. Criteriile de excludere:

- Hepatita cronică cu virus B; Hepatita cronică cu virus B și D; Hepatita cronică cu virus C; Hepatita autoimună; Hepatita medicamentoasă; Boala Wilson; Hemocromatoza; Insuficiența cardiacă; Valvulopatii semnificative; Carcinom hepatocelular; Determinari secundare hepatice; Colangiocarcinom intra- și extra-hepatic; Prezența miopatiilor; Prezența trombocitopatiilor.

4. Markeri serici predictivi pentru ciroză în boala alcoolică hepatică - o alternativă diagnostică la elastografia cu unde acustice de tip Shear Wave

4.1 Introducere

Steatoza hepatică, steatohepatita și fibroza, împreună cu stadiul final al afectării hepatice – ciroza – sunt printre cele mai frecvente modificări histologice observate la consumatorii cronici de alcool.

Având în vedere tipurile de afectare hepatică menționate mai sus, atunci când vine vorba de managementul terapeutic și prognosticul bolii hepatice alcoolice, stadializarea fibrozei hepatice este crucială.

Până în prezent, biopsia hepatică era considerată standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice, însă datorită caracterului său invaziv, noi metode alternative au fost dezvoltate.

Studiul de față a examinat trei dintre aceste metode alternative care evaluează rigiditatea hepatică într-o manieră neinvazivă. Aceste metode sunt reprezentate de markerii biochimici și sistemele de scoruri: indexul raportului aspartat aminotransferazei (AST) la trombocite (APRI) și indexul fibrozei 4 (FIB-4) și elastografia cu impuls de forță de radiație acustică (ARFI-SW).

4.2 Materiale și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv, de tip analitic, conform principiilor etice specifice cercetărilor medicale pe subiecți umani recomandate în Declarația de la Helsinki, în care au fost incluși toți pacienții cu boală hepatică alcoolică admisi în cadrul secției de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență din București în intervalul ianuarie 2019- decembrie 2020. Informații demografice de bază au fost colectate.

Criterii de includere și excludere au fost prezentate mai sus.

În intervalul ianuarie 2019- decembrie 2020, toți pacienții cu boală hepatică alcoolică admiși în cadrul secției de Gastroenterologie a Spitalului Clinic de Urgență din București au fost incluși conform criteriilor de includere și excludere menționate mai sus.

Subiecții incluși au fost evaluați urmând un protocol prestabilit, protocol ce a inclus anamneza, examenul obiectiv și explorările paraclinice specifice patologiei studiate.

Scorurile APRI și FIB-4 au fost calculate urmând formulele standard.

APRI: $[(AST(U/L)/\text{limita superioară a intervalului biologic}) \times 100]/\text{Numarul de trombocite}(10^9/L)$;

Fib-4: $Vârsta \text{ (ani)} \times AST \text{ (U/L)} / [\text{numărul de trombocite}(10^9/L) \times ALT^{1/2} \text{ (U/L)}][3]$.

În continuare, fiecare pacient a fost testat pentru hepatita B, C, D și HIV cu ajutorul markerilor serologici de screening.

4.2.4 Evaluarea steatozei și fibrozei hepatice

Toți pacienții au fost supuși unei elastografii hepatice ARFI-SW, efectuată cu pacientul aflat în inspirație profundă, decubit dorsal și cu brațul drept deasupra capului pentru un acces intercostal adecvat al sondei ecografice.

Pacienții excluși au fost: pacienții infectați cronici cu virusul hepatitei B sau C și/sau virusul imunodeficienței umane, pacienții cu hepatită acută (niveluri de alanină aminotransferază $[ALT] \geq 10$ limita superioară normală $[LSN]$), pacienții cu orice tip de infecție în curs (de exemplu, urinară, pulmonară), pacienții cu orice altă boală cronică (de exemplu, insuficiență cardiacă, diabet zaharat, boală renală cronică).

4.3 Analiza statistică

Toate datele au fost analizate folosind pachetul statistic MedCalc, versiunea 20.116. Variabilele continue au fost definite conform mediei lor \pm deviația standard și/sau prin mediană (min-max). Performanțele diagnostice pentru scorurile APRI și FIB-4 versus elastografia ARFI-SW au fost analizate separat, în funcție de: sensibilitate (Se); specificitate (Sp); valoarea predictivă negativă (VPN); valoarea predictivă pozitivă (VPP); aria sub curba caracteristică de operare a receptorului (ROC).

Valorile prag optime pentru scorurile APRI și FIB-4 au fost determinate folosind criteriul indicelui Youden (Indicele Youden = Sensibilitate (%) + Specificitate (%) - 100).

Indicele Youden reprezintă o măsură a curbei ROC ce estimează eficacitatea unui marker diagnostic și permite în același timp selecția unei valori prag optime.

Un p-value sub 0,05 a fost considerat statistic semnificativ.

4.4 Rezultate

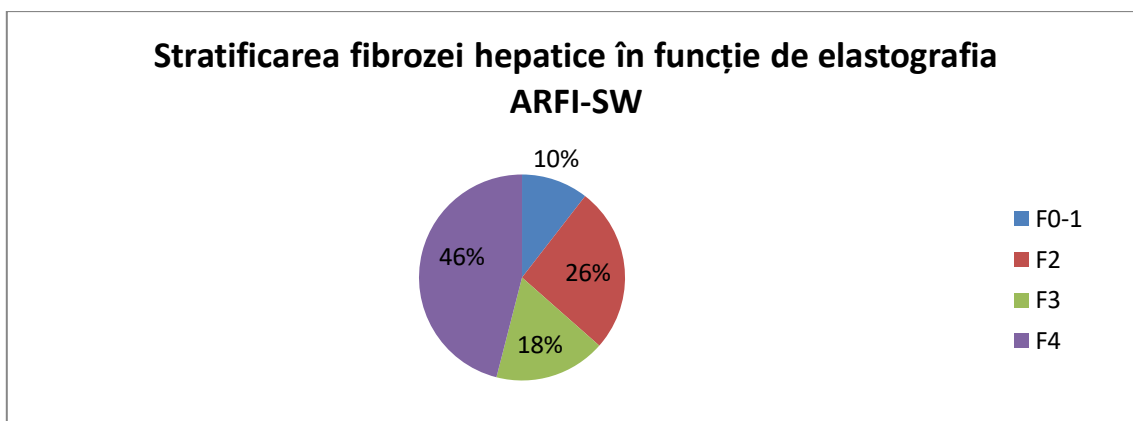
4.4.1 Evaluarea fibrozei conform elastografiei ARFI-SW

Stadiile fibrozei hepatice conform elastografiei ARFI-SW (tabel V si figura 4.5) au fost evaluate ca: F0-1 la 13 dintre pacienți (10,5%); F2 la 31 dintre pacienți (26%); F3 la 21 dintre pacienți (17,5%); F4 la 55 dintre pacienți (46%).

Tabel V: Stadializarea fibrozei conform elastografiei ARFI-SW

Stadiul fibrozei	Procentul de pacienți
F 0-1	10.5%
F 2	26%
F 3	17.5%
F 4	46%

Figura 4.5 Stratificarea fibrozei hepatice în funcție de elastografia ARFI-SW



4.4.3 Analiza profilului biologic al pacienților din lotul de studiu

Biochimia probelor hepatice a indicat că 89.9% din pacienți au prezentat afectare hepatocelulară caracterizată prin enzime de citoliză hepatică crescute.

Markerul de consum etanolic - GGT –a fost crescut la majoritatea pacienților 96.7%, cu excepția celor aflați în stadiul de ciroză hepatică decompensată și a celor abștinenți în ultimele 3 luni.

Enzimele de colestază au fost crescute numai la un procent redus de pacienți (10.8%), doar în cazul în care, la patologia de fond, reprezentată de boala alcoolică hepatică, s-a asociat și hepatita acută etanolică.

În ceea ce privește restul probelor de laborator, acestea au fost executate cu scopul de a verifica criteriile de excludere (criterii ce se raportează la prezența unor patologii hepatice ale caror evoluție finală să se îndrepte tot către ciroza hepatică) cu scopul efectuării unui diagnostic diferențial corect.

Pacienții au fost testați pentru: hepatita autoimună (anticorpi antinucleari, anticorpi anti fibra musculară netedă, anticorpi anti LKM1 și LKM1, anticorpi anti LC-1), hemocromatoza (ferritina serică), boala Wilson (ceruloplasmina serică și excreția de cupru urinar în 24 h), hepatita B (antigen HbS, anticorpi anti HbC totali), hepatita C (anticorpi anti virus hepatic C), miopatii (CK total), insuficiența cardiacă (NT-proBNP).

4.4.4 Compararea puterii diagnostice a markeilor APRI și FIB4 cu puterea diagnostică a elastografiei ARFI-SW

Având în vedere clasificarea stadiilor fibrozei hepatice conform elastografiei ARFI-SW, am estimat scorurile APRI (valoare prag pentru $F4 > 1,52$) și FIB-4 (valoare prag pentru $F4 > 2,77$) ca fiind potrivite pentru a prezice cu ajutorul indicelui Youden și analiza curbei ROC prezența cirozei hepatice.

Performanțele diagnostice pentru scorurile APRI și FIB-4 versus elastografia ARFI-SW au fost analizate separat, în funcție de sensibilitate (Se), specificitate (Sp), valoarea predictivă negativă (VPN), valoarea predictivă pozitivă (VPP) și aria sub curba caracteristică de operare a receptorului (ROC).

Valorile prag optime pentru scorurile APRI și FIB-4 au fost determinate folosind criteriul indicelui Youden (Indicele Youden = Sensibilitate (%) + Specificitate (%) - 100).

Indicele Youden reprezintă o măsură a curbei ROC ce estimează eficacitatea unui marker diagnostic și permite în același timp selecția unei valori prag optime.

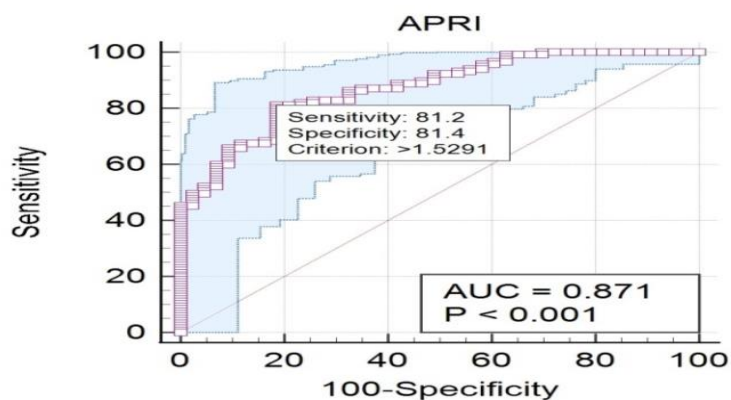
Tabel VII: Indicatorii de performanță ai scorurilor APRI și FIB-4 la pacienții cu fibroza F4

Scor	APRI(F4)	FIB-4(F4)
Valoare prag	>1.52	>2.77
Sensibilitate,%	81.2	83.8
Specificitate,%	81.4	74.4
Valoarea Predictivă Pozitivă,%	76	73.6
Valoarea Predictivă Negativă,%	86.1	84.3

Scorul APRI optim pentru pacienții cu F4 a fost calculat ca >1,52 (AUC 0,871, IC 95% 0,809-0,919; P<0,001), oferind o: sensibilitate de 81,2%, specificitate de 81,4%, VPP de 76%, și VPN de 86,1% (**figura 4.6**).

Un prag de >1,52 pentru scorul APRI a fost sensibil în proporție de 81,2% și specific în proporție de 81,4% în detectarea pacienților cu F4. VPP pentru acest prag a fost la fel de mare ca 76%, cu un VPN de 86,1%.

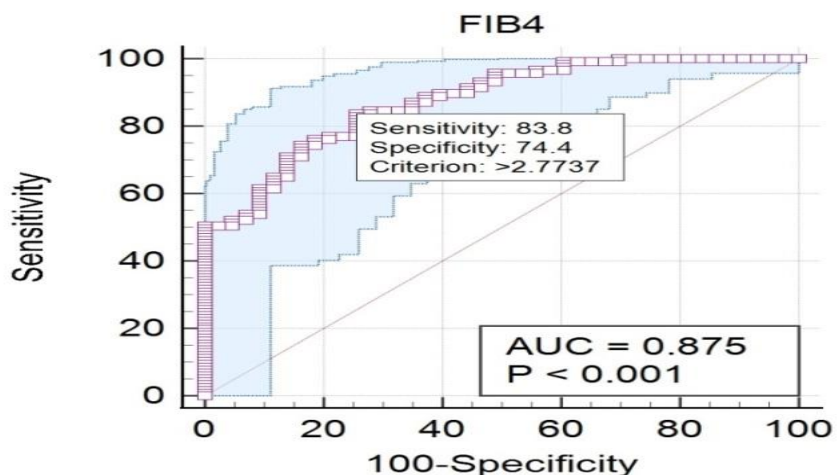
Figura 4.6: Performanța diagnostică a scorului APRI în predicția pacienților cu F4 comparativ cu rezultatele elastografiei ARFI-SW. Elastografie ARFI-SW (Acoustic Radiation Force Impulse- Shear Wave); AUC, aria de sub curba ROC.



Scorul FIB-4 optim pentru pacienții cu F4 a fost calculat ca >2,77 (AUC 0,875, IC 95% 0,814-0,922; P<0,001), oferind o: sensibilitate de 83,8%;specificitate de 74,4%; VPP de 73,6%; VPN de 84,3% (**figura 4.7**).

Un prag de $>2,77$ pentru scorul FIB-4 a fost sensibil în proporție de 83,8% și specific în proporție de 74,4% în diagnosticul pacienților cu F4. VPP pentru acest prag a fost de 73,6%, iar VPN a fost de 84,3%.

Figura 4.7: Performanța diagnostică a scorului FIB-4 în predicția pacienților cu F4 comparativ cu rezultatele elastografiei ARFI-SW. Elastografie ARFI-SW (Acoustic Radiation Force Impulse- Shear Wave); AUC, aria de sub curba ROC.



4.5 Discuții

Scopul acestui studiu, așa cum este descris mai sus, este acela de a compara performanța diagnostică a elastografiei ARFI-SW cu performanța diagnostică a scorurilor APRI și FIB-4 pentru evaluarea fibrozei hepatice F4 (ciroza) la pacienții cu boala alcoolică hepatică.

În urma analizei statistice, studiul nostru a concluzionat că ambele scoruri sunt potrivite pentru a detecta pacienții cu fibroză F4 (ciroză).

Valorile prag optime pentru scorurile APRI și FIB4 au fost determinate folosind criteriul indicelui Youden - o măsură sumară a curbei ROC care estimează eficacitatea unui anumit marker diagnostic și permite selecția unei valori optime de prag, cunoscută și sub numele de punct de tăiere. AUROC pe care le-am detectat au fost 0,871 și 0,875 pentru scorul APRI și, respectiv, pentru scorul FIB-4.

Un prag de $>1,52$ pentru scorul APRI a fost sensibil în proporție de 81,2% și specific în proporție de 81,4% în detectarea pacienților cu F4. VPP pentru acest prag a fost la fel de mare ca 76%, cu un VPN de 86,1%.

Un prag de $>2,77$ pentru scorul FIB-4 a fost sensibil în proporție de 83,8% și specific în proporție de 74,4% în diagnosticul pacienților cu F4. VPP pentru acest prag a fost de 73,6%, iar VPN a fost de 84,3%.

Atât APRI, cât și FIB-4 sunt instrumente satisfăcătoare pentru excluderea pacienților non-cirofici. Nu este neobișnuit ca valorile de prag ale sistemelor de scor APRI și FIB4 să varieze între studii. Diferențele în intervalele de referință folosite pentru nivelurile de AST și ALT și diferențele în populațiile de pacienți, inclusiv prevalența cirozei, pot explica aceste discrepanțe. Mai multe valori de prag APRI și FIB-4 predictive pentru ciroză au fost menționate în literatură.

În ceea ce privește limitările studiului nostru, cele mai importante sunt reprezentate de natura retrospectivă a studiului nostru și utilizarea unei proceduri neinvazive precum elastografia ARFI-SW pentru evaluarea fibrozei hepatice.

O altă limitare ar fi numărul redus de pacienți cu fibroză de grad scăzut, care au făcut ca valorile prag pe care le-am sugerat să fie semnificative doar pentru pacienții cu fibroză severă/ciroză. Pe de altă parte, numărul mare de cazuri bine documentate care au îndeplinit criteriile noastre de includere ne-a permis să îndeplinim scopul studiului cu precizie.

4.6 Concluzii

Când este comparat cu alte lucrări similare, diferența principală este că studiul nostru compară performanța diagnostică a scorurilor APRI și FIB-4 cu cea a elastografiei ARFI-SW la pacienții cu boală hepatică alcoolică, în timp ce alte studii compară performanța diagnostică a scorurilor APRI și FIB-4 cu cea a biopsiei hepatice la pacienții cu hepatită virală cronică. În această eră post-pandemică de criză economică, necesitatea de a simplifica evaluarea pacienților cu BHA, în special a celor din zonele cu venituri mici, unde elastografia hepatică și biopsia nu sunt disponibile, este crucială.

Studiul nostru a concluzionat că utilizarea scorurilor biochimice precum APRI și FIB-4 poate reprezenta o metodă mai ieftină și mai ușoară pentru a separa pacienții non-cirofici de cei cu ciroză.

5.Ciroza hepatică la un pacient cu hepatită autoimună și alcoolism cronic

5.1 Introducere

În ultimul deceniu, multiple studii au menționat coexistența diferitelor tulburări hepatice. Boala hepatică alcoolică, cea mai frecvent diagnosticată boală hepatică, se poate suprapune cu multiple alte patologii hepatice precum hepatita cronică virală B sau C[14], ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, hepatita autoimună, hemocromatoza sau boala Wilson[15–17].

Hepatita autoimună este o boală hepatică inflamatorie, caracterizată prin autoanticorpi specifici circulanți, hipergamaglobulinemie și hepatita de interfață la examenul anatomopatologic. Majoritatea pacienților diagnosticați cu hepatita autoimună sunt predispuși din punct de vedere genetic, prezintă antigenele de suprafață HLA DR3 sau HLA DR4 și răspund pozitiv la tratamentul imunosupresor[18].

5.2 Materiale și metode

În următorul studiu de caz este prezentată situația unei paciente de 45 de ani cu antecedente medicale de consum cronic de alcool în ultima decadă (consum care a încetat, conform spuselor acesteia, în urmă cu 2 ani), astm moderat până la sever netratat și depresie clinică aflată în tratament cronic cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Citalopram).

Pacienta a fost consultată inițial de către medicul de familie. Au fost efectuate teste de sânge de rutină: hemogramă, coagulogramă, transaminaze, fosfatază alcalină, bilirubina totală, bilirubină directă, gamaglutamiltransferaza, sumar de urină. Investigațiile au indicat sindrom de citoliză (transaminaze crescute de 2-3 ori mai mari decât valoarea normală) și colestaza hepatică (enzimele de colestaza - gamaglutamiltransferaza și fosfataza alcalină crescute, alături de bilirubina totală și de cea directă).

Deoarece în localitatea în care este domiciliată pacienta, nu exista posibilitatea evaluării și stadializării hepatice fie printr-o elastografie hepatică, fie prin teste biologice precum Fibromax, medicul de familie s-a rezumat doar la calcularea scorurilor APRI și FIB-4, ambele indicând F4- ciroză hepatică.

Ulterior, pacienta a fost îndrumată către clinica noastră unde s-au efectuat investigații amănunțite. Aceasta s-a prezentat cu următoarele simptome: fatigabilitate, anorexie, icter scleral, senzație permanentă de balonare, dureri abdominale difuze ușoare atât spontane, cât și la palpare.

Anamneza a relevat faptul că pacienta a mai prezentat un episod similar de icter scleral în urmă cu 7 luni, episod ce s-a remis spontan în timp ce aceasta primea corticoterapie orală pentru un episod de exacerbare a astmului bronșic. Examenul fizic a relevat: icter scleral, ascită ușoară, edeme gambiere bilaterale, tahicardie.

Markerii virali pentru hepatita B și C (HbsAg, HbeAg, AntiHbe, AntiHbc total, AntiHCV) au fost negativi. S-au mai efectuat coagulograma, hemograma, profilul biochimic seric și sumar urină și urocultura (tabel X).

Din punct de vedere imagistic, ecografia abdominală a identificat: un ficat de dimensiuni normale, însa cu structura micronodulară și contur neregulat; splina ușor mărită; vena portă ușor dilatăată, însa fără tromboză; ascită minimă (lamă fină de lichid perihepatic). Elastografia ARFI-SW a fost, de asemenea, efectuată și a identificat fibroză F4 (ciroză).

Simptomatologia pacientei împreună cu modificările identificate la examenului obiectiv, analizele de sânge, ecografia abdominală și elastografia hepatică, alături de istoricul consumului cronic de alcool, au determinat diagnosticul principal ca fiind ciroza hepatică toxic-nutrițională.

Cu toate acestea, remisiunea rapidă a icterului scleral în timp ce pacienta primea corticoterapie orală pentru un episod de exacerbare astmatică a ridicat suspiciunea prezentei unei patologii hepatice autoimune.

Au fost solicitate teste suplimentare specifice ale căror rezultate sunt detaliate în tabelul de mai jos: autoanticorpii specifici serologiei pentru hepatita autoimuna împreună cu dozarea cantitativă IgG, determinarea feritinei serice, a cuprului urinar, seric și a ceruloplasminei în vederea confirmării sau infirmării a hemocromatozei, respectiv a bolii Wilson.

TABEL X: Rezultatele testelor de laborator

Test	Interval normal	Rezultate de laborator
ALT	10-50 U/L	360 U/L
AST	14-50 U/L	182 U/L
ALP	38-126 U/L	171U/L
Bilirubina totală	0,2-1,3 mg/dl	4,6 mg/dl

Bilirubina conjugată	0,0-0,4 mg/dl	3,1 mg/dl
Proteine totală	6,3-8,2 g/dl	5,9 mg/dl
Albumină	3,5-5 g/dl	2,8 g/dl
Trombocite	150-350X10 ³ /mm ³	81.000/mm ³
Hemoglobina	12-14 g/dl	8.9 g/dl
Volum corpuscular mediu	79-92fl	103fl
Hematocrit	38-46%	36%
Timp de protrombină	10-13,2s	17s
INR	0,80-1,15	2,1
Bilirubina urinară	-	Pozitivă
Anticorpi anti nucleari (ANA)	-	Pozitiv
Anticorpi anti fibra musculară netedă (ASMA)	-	Pozitiv
Anti-LKM 1	-	Negativ
Anti-LKM 3	-	Negativ
Anti-LC1	-	Negativ
IgG seric	700-1600 mg/dl	2156 mg/dl
Feritina serică	30-400ng/ml	68ng/ml
Ceruloplasmina	19-31mg/dl	27mg/dl
Cupru seric	63-140µg/dl	Nu s-a efectuat
Cupru urinar/24 de ore	3-50µg/24 de ore	23 µg/24 de ore
Antigenul de suprafață al hepatitei B (Ag HbS)	Non-reactiv	Non-reactiv
Anticorpii anti Virus Hepatic C (Anti VHC)	Non-reactiv	Non-reactiv

Probele de sânge au exclus următoarele patologii ca posibile cauze ale cirozei hepatice: hepatita virală (antigenul de suprafață al hepatitei B și anticorpii Hbc non-reactivi, anticorpii îndreptați împotriva virusului hepatitei C non-reactivi), hemocromatoza (nivel normal de feritină), boala Wilson (nivel normal al cuprului în urina pe 24 de ore).

Testele de sânge, au relevat, însă:

- anemie macrocitară (hemoglobină crescută, volum eritocitar mediu crescut posibil pe baza deficitului de acid folic și vitamina B12 secundar consumului de alcool);

- trombocitopenie secundară hipersplenismului generat de splenomegalie și hipertensiunea portală;
- timp de protrombină crescut datorită deficitului de factori de coagulare din cadrul cirozei;
- sindrom de citoliză (transaminaze crescute de 4-5 ori mai mar decât limita superioară a normalului);
- colestaza (gamaglutamil transferaza, fosfataza alcalină și bilirubina totală crescute);
- serologie pozitivă (anticorpi antinucleari și anticorpi anti fibră musculara netedă pozitivi) pentru hepatita autoimună tip 1.

Biopsia hepatică nu a putut fi efectuată datorită statutului cirotic al pacientei – statut responsabil de trombocitopenie, timp de protrombină și INR crescute.

Diagnosticul final a fost ciroza hepatică asociată cu hepatita autoimună la un pacient cu dependență de alcool.

Tratament

În cazul pacientei noastre, aceasta nu a putut fi candidată pentru tratamentul imunosupresor cu Azatioprina datorită trombocitopeniei apărute ca o consecință a hipersplenismului din cadrul cirozei hepatice.

Nici Budesonidul nu a putut fi o opțiune de tratament pentru aceasta deoarece ar fi necesitat metabolizare hepatică extensivă, iar stuctura cirotică a ficatului pacientei nu ar fi permis acest lucru[19].

Singura opțiune viabilă de tratament rămasă a fost ca pacienta să primească inițial inducție cu 60 mg/zi de Prednisolon, ulterior doza fiind redusă, pe parcursul a 6 săptămâni, până la 20 mg/zi, urmând ca din săptămâna a 10-a să rămână pe doza de întreținere de 10 mg/zi.

La 6 luni de la începerea tratamentului, pacienta este stabilă, fără icter, ascită sau edeme la nivelul picioarelor.

5.4 Discuții

Această prezentare de caz evidențiază provocările întâmpinate de echipa noastră medicală în diagnosticarea cirozei hepatice autoimune la o pacientă cu un trecut de dependență de alcool.

Atât boala hepatică alcoolică, cât și injuria hepatică indusă de medicamente precum inhibitorii selectivi ai recăpătării serotoninei ar fi putut fi două dintre diagnosticele alternative.

Din fericire, anamneza detaliată, împreună cu testele de sânge specifice, au dezvăluit principalele piste de diagnostic ale acestui caz.

Inițial, conform pacientei, consumul de alcool a încetat cu 18 luni înainte de primul episod de icter. În acest timp, două probe de sânge au fost recoltate și ambele au indicat doar anemie macrocitară, fără citoliză și fără colestaza hepatică.

Ulterior, în timpul terapiei orale cu corticosteroizi, folosită pentru a trata una dintre exacerbarile astmatice ale pacientei (care era la doar 2 săptămâni distanță de primul episod de icter) icterul scleral se remite complet. De asemenea, nivelul enzimelor hepatice și de colestază revine în intervalul biologic de referință imediat după prima săptămână de tratament cortizonic.

În cele din urmă, cele mai comune cauze ale cirozei hepatice: consumul de alcool, infecțiile virale cronice și injuria hepatică indusă de medicamente au fost excluse, după care pacientul a fost testat pentru hemocromatoză, boala Wilson și hepatita autoimună.

Pacienta noastră a testat pozitiv pentru autoanticorpii ANA și ASMA, determinând diagnosticul final ca fiind cel de ciroza hepatică asociată cu hepatita autoimună de tip 1 la un pacient cu dependență de alcool.

Din păcate, pacienta nu s-a putut califica pentru tratamentul cu budesonidă și/sau azatioprină din cauza statusului său cirotic și a numărului scăzut de trombocite. Decizia medicală finală a fost de a o trata inițial cu 60 mg de prednisolon și de a reduce doza de la 60 la 20 mg în decurs de 4 săptămâni. După prima lună de terapie cu corticosteroizi, simptomatologia generală s-a îmbunătățit (fără ascită, icter sau edeme gambiere), precum și analizele de laborator (enzime hepatice normale și fără colestază).

6. Concluzii și contribuții personale

Lucrarea de doctorat de față se concentrează pe identificarea modificărilor biochimice asociate cu ciroza hepatică de origine etanolică, ca parte a complexului bolii hepatice alcoolice. Principalul obiectiv al tezei este de a dezvolta o metodă non-invazivă pentru detectarea cirozei la pacienții cu consum cronic de alcool. Această metodă ar trebui să fie accesibilă din punct de vedere financiar, bazată pe markeri biochimici ușor de măsurat și de integrat în scoruri standardizate în literatura de specialitate (de exemplu, APRI și FIB-4), având o putere diagnostică similară cu alte metode non-invazive, dar mai costisitoare, utilizate pentru evaluarea fibrozei (precum elastografia ARFI point Shear Wave).

Concluzia principală a studiului a fost validarea scorurilor APRI și FIB-4 ca fiind instrumente fiabile pentru diagnosticarea pacienților cirofici, reducând astfel necesitatea efectuării elastografiei ARFI-SW, în special, în regiunile mai puțin dezvoltate, unde aceasta nu este disponibilă.

În ceea ce privește accentuarea importanței diagnosticului diferențial al cirozei alcoolice față de alte patologii, exemplificată prin cazul pacientei din articolul de tip case report: „Ciroza hepatică la un pacient cu hepatită autoimună și alcoolism cronic”, concluzia finală a fost următoarea: chiar dacă, în prezent, boala hepatică alcoolică, împreună cu boala ficatului gras non-alcoolic se află printre cele mai comune cauze ale bolilor hepatice, personalul medical ar trebui totuși să fie atent și la patologii hepatice mai puțin frecvente, pentru a evita un diagnostic greșit sau întârziat și pentru a asigura tratamentul optim.

Bibliografie

1. Fortea JI, Carrera IG, Puente A, Crespo J. Hepatic cirrhosis. *Medicine (Spain)*. 2020;13(6).
2. Cioarca-Nedelcu R, Atanasiu V, Stoian I. Alcoholic liver disease-from steatosis to cirrhosis-a biochemistry approach. Vol. 14, *Journal of Medicine and Life*. 2021.
3. Papadopoulos N, Vasileiadi S, Papavdi M, Sveroni E, Antonakaki P, Dellaporta E, et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(5).
4. Mello FSF, Lima JM de C, Hyppolito EB, Lima RVC, Rolim FE, Pinho CS, et al. Comparação dos graus de fibrose hepática na hepatite C crônica (HCC) medidos por métodos de elastografia e de sorologia: ARFI e Fibroscan vs APRI e FIB4. *Revista de Medicina da UFC*. 2020;60(2).
5. Hussain A. Sonographic Evaluation of Liver Cirrhosis: Causes and Pathophysiology. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*. 2017;8(3).
6. Perez I, Bolte FJ, Bigelow W, Dickson Z, Shah NL. Step by Step: Managing the Complications of Cirrhosis. *Hepat Med*. 2021;Volume 13.
7. Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: Spectrum and diagnosis. Vol. 5, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2020.
8. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Arch Toxicol*. 2012;86(9):1337–48.
9. Cioarca-Nedelcu R, Kundnani NR, Sharma A, Nistor D, Maghet E, Atanasiu V, et al. Serum biomarkers predictive of cirrhosis in alcoholic liver disease as an alternative to ARFI-SW elastography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(12).

10. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. Vol. 33, *Liver International*. 2013.
11. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. Vol. 75, *Journal of Hepatology*. 2021.
12. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007;46(1).
13. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et al. Accuracy of transient elastography-fibrosc[®], acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics*. 2017;72(9).
14. Zhang W, Aryan M, Qian S, Cabrera R, Liu X. A Focused Review on Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis. *Gastroenterology Res*. 2021;14(3).
15. Fanni D, Guido M, Gerosa C, Vallascas V, Moi M, Coni P, et al. Liver changes in Wilson's disease: The full spectrum. A report of 127 biopsies from 43 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(12).
16. Adams PC, Jeffrey G, Ryan J. Haemochromatosis. Vol. 401, *The Lancet*. 2023.
17. Anthony P. Diseases of the Liver and Biliary System. *J Clin Pathol*. 1981;34(8).
18. Meyer Zum Büschenfelde KH, Dienes HP. Autoimmune hepatitis. Definition - classification - histopathology - immunopathogenesis. Vol. 429, *Virchows Archiv*. 1996.
19. Czaja AJ. Evolving paradigm of treatment for autoimmune hepatitis. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017.