

ULTRASSONOGRAFIA (FIBROSCAN®) NA AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA NA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

ULTRASOUND (FIBROSCAN®) IN EVALUATION OF HEPATIC FIBROSIS IN HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

FRANCISCO RODRIGUES ANDRADE¹, THALYS SAMPAIO RODRIGUES², WALDEMAR NAVES DO AMARAL^{1,3}, RICARDO PEREIRA MAROT³, VALDIVINA ETERNA FALONE¹ E WALDEMAR NAVES DO AMARAL FILHO¹

RESUMO

OBJETIVO: Verificar a importância da técnica de elastografia transitória (FibroScan®) na avaliação do paciente com hemocromatose hereditária.

METODOLOGIA: O levantamento de dados foi realizado nas seguintes bases de dados: SCOPUS, PUBMED, MEDLINE e SCIENCE-DIRECT. Ao todo, foram usados 31 artigos escritos em inglês e três artigos, em francês. As palavras-chave usadas no levantamento de dados foram: ultrasound, hemochromatosis, fibroscan®, elastography, hepatic fibrosis, élastographie impulsionnelle e fibrose hépatique.

RESULTADOS: Foram analisados os resultados de artigos sobre especificidade, sensibilidade e valores preditivos da elastografia transitória (FibroScan®) em pacientes com hemocromatose hereditária. Foram encontrados bons resultados nos testes no uso do FibroScan®, como, no caso na avaliação da fibrose hepática: sensibilidade de 70% (IC 95%, 67 - 73%), especificidade de 84% (IC 95%, 80 - 88%), razão de verossimilhança positiva de 4,2 (IC 95%, 2,4 - 7,2) e razão de verossimilhança negativa de 0,31 (IC 95%, 0,23 - 0,43). Dessa forma, o FibroScan® se apresenta como um método de grande acurácia, podendo ser usado, satisfatoriamente no acompanhamento do paciente com hemocromatose hereditária.

DISCUSSÃO FINAL: Verifica-se a importância da elastografia transitória na avaliação do grau de fibrose e de cirrose hepáticas. Conclui-se que se trata de um exame facilmente executável, com boa aceitação entre os pacientes e com bons níveis de sensibilidade, de especificidade e de valores preditivos. No entanto, ainda há poucos estudos na literatura atual sobre o impacto do FibroScan® na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: HEMOCROMATOSE, FIBROSE HEPÁTICA, ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA (FIBROSCAN®).

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the importance of transient elastography (FibroScan®) in the evaluation of the patient with hereditary hemochromatosis.

METHODS: The data collection was done in the following databases: SCOPUS, PUBMED, MEDLINE e SCIENCE-DIRECT. Altogether, 31 articles in English and three in French were used. The keywords used in this data collection were: ultrasound, hemochromatosis, fibroscan®, elastography, hepatic fibrosis, élastographie impulsionnelle and fibrose hépatique.

RESULTS: The results found in the papers collected were analyzed about specificity, sensitivity and predictive values of transient elastography. It was found good results in the tests with FibroScan®, as in the case of fibrosis evaluation: 70% of sensitivity (CI 95%, 67 - 73%), 84% of specificity (CI 95%, 80 - 88%), positive likelihood ratio of 4,2 (CI 95%, 2,4 - 7,2) e negative likelihood ratio of 0,31 (CI 95%, 0,23 - 0,43). Therefore, FibroScan® is found to be a good method that can be used in the follow up of the patients with hereditary hemochromatosis.

FINAL DISCUSSION: It was found that the transient elastography is a good method to evaluate hepatic fibrosis and cirrhosis. As a conclusion, FibroScan® is a exam easily done, well tolerated by patients and with a high level of specificity, sensitivity and predictive values. However, there are just a few studies about FibroScan® in clinical practice.

KEYWORDS: HEMOCHROMATOSIS, HEPATIC FIBROSIS, TRANSIENT ELASTOGRAPHY (FIBROSCAN®).

1. Schola Fértil – Goiânia
2. Universidade Estadual do Ceará
3. Universidade Federal de Goiás

Endereço para correspondência:
Waldemar Naves do Amaral
Email: waldemar@sbus.org.br

INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética (mutação no gene HFE) bastante prevalente, especialmente das populações com descendência europeia^{1,2}.

Essa doença sistêmica se caracteriza por acúmulo de ferro, principalmente nos hepatócitos, gerando, dessa forma, várias manifestações sistêmicas e regionais, que incluem: fadiga, astenia, artralgia, diabetes, fibrose e cirrose hepática, insuficiência cardíaca e hiponadismo hipogonadotrófico^{3,4}.

Dentre os órgãos-alvo dessa doença, o fígado apresenta papel de desta que no diagnóstico e no prognóstico da hemocromatose hereditária³. A principal complicação presente nessa enfermidade é a cirrose ou o câncer hepatocelular primário⁵.

Nesse contexto, a ultrassonografia, com destaque para a técnica de elastografia transitória (FibroScan®), possui importante papel na investigação da fibrose hepática e da cirrose decorrentes do acúmulo do ferro no fígado^{6,7}.

A investigação da viscoelasticidade hepática (FibroScan®) é uma técnica reproduzível e de fácil execução, permitindo a análise, com elevadas sensibilidade e especificidade, da rigidez do parênquima hepático^{6,8}.

A presente revisão foi realizada com o escopo de se verificar a importância da técnica de elastografia transitória (FibroScan®) na avaliação do paciente com hemocromatose hereditária.

METODOLOGIA

O levantamento de dados foi realizado nas seguintes bases de dados: SCOPUS, PUBMED, MEDLINE e SCIENCE-DIRECT. Também houve busca direta através do Portal de Periódicos CAPES. Foram selecionados 34 artigos, com datas de publicação a partir de 2003 (apenas um artigo de 1996 foi citado por sua importância histórica). Os critérios de inclusão foram: ⁽ⁱ⁾ artigos publicados na língua inglesa ou francesa e ⁽ⁱⁱ⁾ palavras chaves: ultrasound, hemochromatosis, fibroscan®, elastography, hepatic fibrosis, élastographie impulsionnelle e fibrose hépatique.

RESULTADOS

A hemocromatose hereditária é uma doença de cunho genético, classicamente descrita como sendo resultado da sobrecarga de ferro no organismo. Entretanto, existem outras entidades clínicas que possuem tal característica, como a porfiria cutânea tarda, siderose alcoólica, hiperferritinemia primária e a aceruloplasminemia.

A hemocromatose pode ser primária, sendo, nesse caso, eminentemente genético-hereditária, e secundária, como resultado de outras doenças, como a talassemia major, a anemia sideroblástica e a síndrome mielodisplásica⁴.

A hemocromatose primária (hereditária) é a doença genética mais comum nas populações de descendência europeia^{1,2}.

Descrita inicialmente no século XIX, foi nos anos 1970 e 1980 que foi reconhecida como uma desordem autossômica recessiva ligada ao braço curto do cromossomo 6 que codifica o gene HLA-A3; em 1996, o “gene da hemocromatose”, HFE, foi identificado. Na maioria dos casos, uma mutação de uma única base resulta na substituição da tirosina por cisteína na posição 282 da proteína HFE (C282Y), alterando, dessa forma a ligação do ferro com a transferrina, correspondendo a um dos principais mecanismos⁹.

FISIOLOGIA E PATOLOGIA DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Os níveis plasmáticos de ferro são finamente regulados de modo a prover um suprimento diário de cerca de 20mg à medula óssea para a incorporação na hemoglobina. A maior parte do ferro encontrado no plasma é proveniente da destruição da hemoglobina das células vermelhas senescentes pelos macrófagos retículoendoteliais, processo denominado de hemocaterese. Aproximadamente 1 a 2 mg de ferro é adquirido por meio da alimentação diária, absorvidos pelos enterócitos intestinais e, dependendo das necessidades, transferido para o plasma ou armazenados nos enterócitos pela ferritina. O excesso de ferro é eliminado, fisiologicamente, por meio da apoptose dos enterócitos ou por meio da menstruação. O restante do ferro corporal (cerca de 1000mg) é armazenado, principalmente, nos hepatócitos³. Dessa forma, temos o seguinte esquema (figura 1):

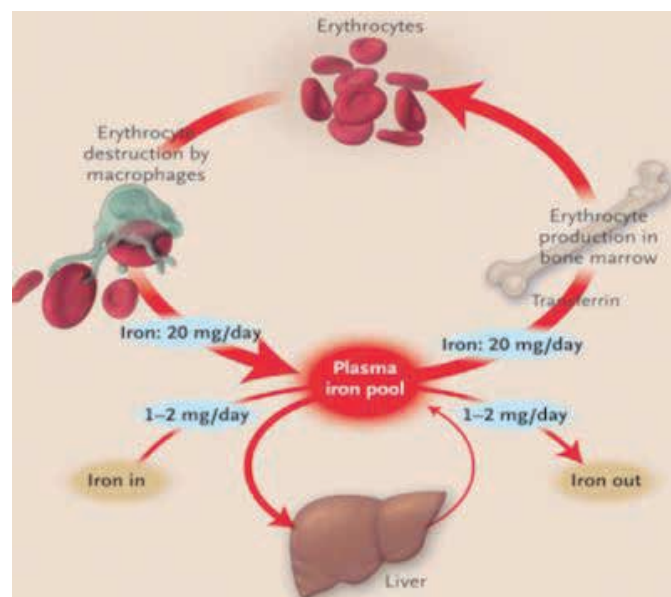


Figura 1. Ciclo do ferro³

A anormalidade bioquímica mais precoce encontrada na hemocromatose hereditária é o aumento dos valores de saturação da transferrina, que reflete uma expansão gradual e progressiva da quantidade de ferro plasmático, processo tradicionalmente

atribuído ao aumento da absorção intestinal (duodeno). Ao invés de reter ferro na forma de ferritina, os eritrócitos enviam, sob a forma de transferrina, o excesso de ferro para o plasma. Apesar de o intestino contribuir claramente para a sobrecarga circulatória de ferro na hemocromatose hereditária, os macrófagos são, normalmente, a maior fonte de ferro plasmático. Nessa condição patológica, os macrófagos são relativamente pobres em ferro; eles liberam mais ferro e retêm menos ferro ligado à transferrina, como resultado da mutação no HFE. Evidências recentes sugerem que a fisiopatologia da hemocromatose hereditária é resultado das alterações nos eritrócitos e nos macrófagos do sistema retículo-endotelial. Na hemocromatose hereditária, apesar do fato de que o metabolismo do ferro ser patológico, a eritropoiese não costuma ser afetada e, portanto, anormalidades hematológicas não são vistas normalmente³.

Recentemente foi descoberta uma importante molécula no contexto do metabolismo do ferro, que vem sendo alvo de estudos para melhorar a terapêutica nos pacientes com hemocromatose hereditária. A hepcidina funciona como um hormônio na regulação de receptores para a liberação do ferro na circulação⁴.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os sinais e sintomas das doenças de acúmulo de ferro são pouco sensíveis e pouco específicos. Apesar de a hemocromatose hereditária (HH) ser considerada uma doença hepática, ela é uma desordem genética com envolvimento sistêmico. A tríade clássica da hemocromatose hereditária (cirrose hepática, pele bronzeada e diabetes) é rara em adultos, decorrente do aumento dos diagnósticos precoces^{3,4}. A apresentação clínica mais comum em paciente de meia idade é fadiga, astenia, artralgia, as vezes em associação com hepatomegalia e níveis ligeiramente elevados de aminotransferases. As poliartropatias constituem os sintomas mais importantes, com características similares as da osteoartrite. As enzimas hepáticas podem estar em níveis normais, mesmo nos casos de doença avançada, porque não se trata de uma condição inflamatória¹. Além disso, não é raro a apresentação do paciente assintomático, apenas com níveis elevados de saturação de transferrina. A hemocromatose hereditária adquirida em jovens costuma cursar com um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico (disfunção endócrina mais comum) ou insuficiência cardíaca inexplicada (cardiomiopatias e arritmia ventricular esquerda com ameaça à vida). Importante ressaltar que o tratamento do quadro cardíaco com potentes antiarrítmicos, como a amiodarona, pode piorar o prognóstico da doença devido a hepatotoxicidade de tais medicamentos.

O fígado é o órgão central no diagnóstico e no prognóstico da hemocromatose. O paciente pode desenvolver várias

complicações decorrentes da hepatopatia, como diabetes (resistência a insulina secundária à lesão hepática) e cirrose³.

Pelo menos 60% das mortes nos casos de hemocromatose hereditária é relacionada ao acúmulo exagerado de ferro e, cerca de três quartos desse total, podem ser ligados diretamente a complicações de doenças hepáticas, como a cirrose ou o câncer hepatocelular primário. As complicações do diabetes melitus são a segunda causa mais comum de mortalidade na hemocromatose hereditária⁵.

Ademais, sabe-se que as mulheres, apesar de poderem herdar genes mutantes da mesma forma que os homens, possuem menos efeitos sistêmicos do acúmulo de ferro, em especial a cirrose hepática, devido aos efeitos protetores das menstruações e da gravidez¹⁰. As mulheres costumam manifestar as características clínicas da hemocromatose hereditária, aproximadamente, dez anos mais tarde, quando comparadas aos homens^{2,5}.

DIAGNÓSTICO

Paradoxalmente, a hemocromatose é uma doença subdiagnosticada na população geral e superdiagnosticada em pacientes com sobrecarga secundária de ferro³. Podem-se classificar as abordagens diagnósticas mais avançadas em termos de testes laboratoriais e exames de imagem, em especial a ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia.

Vários algoritmos baseados em testes laboratoriais foram desenvolvidos, mas não substituem a história clínica, os exames físicos e de imagem. Dessa forma, podem-se realizar os seguintes testes laboratoriais: saturação de transferrina, ferritina sérica, rastreio genético, biópsia hepática^{1,2}.

A saturação de transferrina é, geralmente, elevada em paciente jovens com hemocromatose, antes do desenvolvimento da sobrecarga de ferro e aumento da ferritina¹. Os valores de ferritina sérica possuem pouca acurácia diagnóstica, pois podem estar elevados em várias condições patológicas (obesidade, inflamação crônica) e não patológicas. O rastreio genético é bastante importante para se encontrar mutações específicas e intimamente ligadas à hemocromatose hereditária, bem como para a realização de estudos populacionais. Nesse caso, a principal ferramenta é o rastreio da mutação C282Y no gene HFE³. Tal mutação é encontrada em cerca de 90% dos portadores de hemocromatose hereditária^{1,2}. Esse rastreio genético tem se tornado um dos testes mais requisitados e uma das ferramentas mais importantes para o diagnóstico¹⁰. A biópsia hepática tem perdido espaço no processo diagnóstico e se tornado um método para estimar o prognóstico e doenças concomitantes. A medida da concentração de ferro no fígado foi bastante enfatizada no passado, mas, na nova era dos testes genéticos, esse procedimento invasivo vem sendo

menos valorizado. A biópsia hepática ainda pode ser útil nos casos em que não há mutação no gene HFE, mas o índice de ferro hepático não deve ser usado como critério diagnóstico para hemocromatose (figuras 2,3).

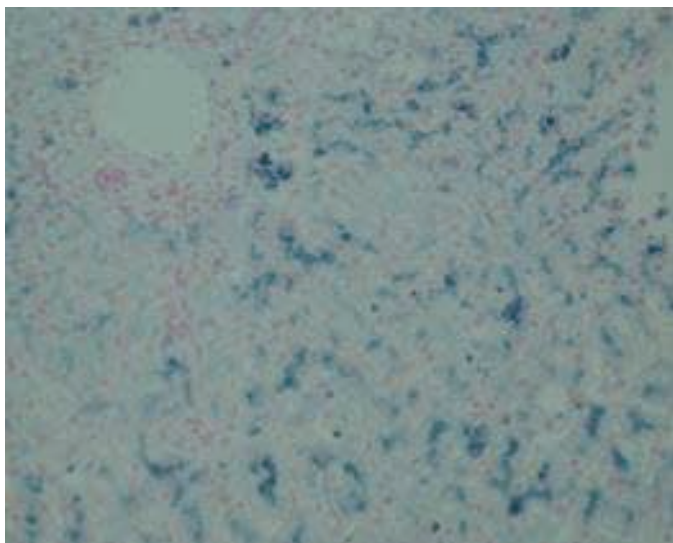


Figura 2. Biópsia percutânea de paciente com hemocromatose revelando acúmulo moderado de ferro. Coloração: azul da Prússia¹

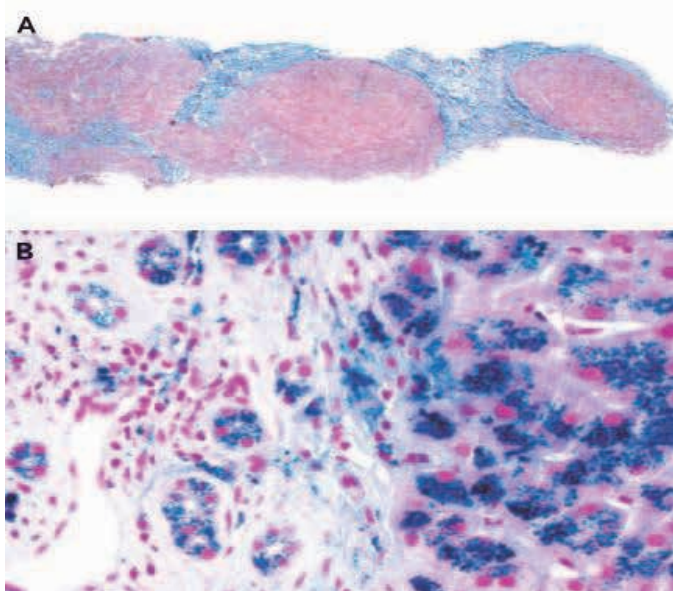


Figura 3. Biópsia hepática mostrando cirrose micronodular. Os hepatócitos estão separados por bandas largas de tecido fibroso (A), com coloração tricrômica. Há uma grande quantidade de deposição de ferro, mostrado como grânulos azuis, nos hepatócitos, células estromais e epitélio ductal biliar (B), corados por azul da Prússia¹¹

Como métodos não invasivos para diagnóstico e avaliação dos pacientes com hemocromatose hereditário, tem-se especial relevância a ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia. Os exames de imagem são bastante úteis para a análise e o estadiamento das doenças hepáticas secundárias ao acúmulo

de ferro, sendo pouco utilizadas na definição do diagnóstico etiológico. Pode estimar a quantidade de ferro no fígado (com o escopo de se prognosticar cirrose, por exemplo) usando técnica de ressonância magnética nuclear (RMN) – figura 4. Dessa forma, pode-se ilustrar abaixo:

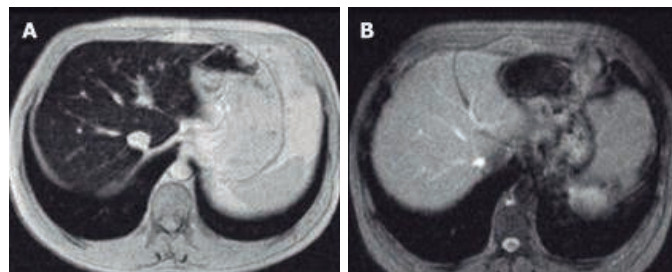


Figura 4. Quantificação de ferro usando RMN. Em (A), paciente com hemocromatose hereditária, apresentando sobrecarga de ferro, revela atenuação de sinal no fígado. Em (B), intensidade do sinal no fígado normal, após tratamento com flebotomias¹².

TRATAMENTO

O principal tratamento da hemocromatose ainda continua sendo a medieval terapia de sangria (flebotomia)¹. As flebotomias são realizadas de modo a se atingir níveis séricos de ferritina por volta de 50g/L. É importante se manter o volume plasmático por meio da administração de bebidas isotônicas durante as sangrias. Normalmente, os valores de saturação de transferrina são mantidos elevados, apesar do tratamento, e costuma reduzir apenas nos casos de deficiência de ferro. Em alguns casos, particularmente nos pacientes que não possuem sobrecarga de ferro relacionada ao HFE, a elevação da ferritina sérica é mais decorrente do processo inflamatório do que do acúmulo do ferro. Nesses casos, portanto, a ferritina não diminui com o tratamento (flebotomias) e o paciente pode se tornar anêmico¹.

Devido ao fato de que a absorção dietética de ferro e de outros minerais ocorrer por meio dos mesmos transportadores celulares, é possível que a homeostase desses outros minerais seja persistentemente afetada nos pacientes que se submetem a flebotomias⁴.

A terapia de quelação com desferrioxamina do ferro é subutilizada mundialmente devido, principalmente, aos seguintes fatores: inconveniência, elevados custos, necessidade de monitoramento e potencialidade tóxica^{1,8}.

A eritrocitoforese tem surgido como uma alternativa à flebotomia, apesar de ser mais cara. Novos agentes quelantes e terapias, incluindo transferrina exógena, hepcidina exógena e seus análogos, podem prover alternativas efetivas no tratamento⁸.

Ademais, é importante ressaltar que o portador de doenças de sobrecarga de ferro deve evitar o abuso de álcool e dietas ricas nesse mineral, bem como o consumo de vitamina C, pois essa vitamina aumenta a absorção do ferro^{1,8}.

PROGNÓSTICO

De um modo geral, a morbimortalidade em pacientes com hemocromatose hereditária que recebem o tratamento apropriado antes do desenvolvimento da fibrose hepática é, essencialmente, a mesma, quando comparado com a população geral¹³. O paciente com hemocromatose pode apresentar várias condições agravantes e, por si só, perigosas durante o curso da doença, como insuficiência cardíaca, complicações diretamente relacionadas ao diabetes, problemas osteoarticulares decorrentes da poliartropatia e impotência sexual. A osteoporose é encontrada em até 25% e a osteopenia em 41,4% dos pacientes com hemocromatose hereditária¹⁴.

O principal fator determinante para o pior prognóstico dos pacientes com hemocromatose hereditária, entretanto, é a presença de fibrose hepática decorrente no acúmulo de ferro nos hepatócitos. A quantidade de ferro acumulada, bem como a idade do paciente, têm relação diretamente proporcional com o aparecimento da fibrose¹⁵. Pacientes com cirrose possuem risco de morte aumentado em cerca de seis vezes, quando comparado com pacientes com hemocromatose não-cirróticos¹. Em estudos retrospectivos, verifica-se que o risco de progressão para cirrose em pacientes com sobrecarga de ferro é significativo; o risco, nesses casos, é de, aproximadamente, 18%¹⁰. Aproximadamente 20% dos pacientes com hemocromatose hereditária em associação com cirrose hepática desenvolvem carcinoma hepatocelular. O carcinoma hepatocelular em pacientes cirróticos apresenta pior prognóstico quando comparado ao carcinoma não-hepatocelular em cirróticos e não-cirróticos, com mortalidade em cerca de 50% dos casos, em cinco anos – figura 5¹⁰. Dessa forma, pode-se ilustrar tal informação:

e diretos (produtos de metabolismo na matriz extracelular). Os marcadores indiretos incluem aminotransferases, ferritina sérica e contagem de plaquetas. Os marcadores diretos incluem ácido hialurônico, colágeno tipo IV e peptídeos derivados de colágeno¹².

Como ferramentas radiológicas, tem-se destaque especial para a ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia, com enfoque na elastografia transitória¹².

A ressonância magnética nuclear (RMN) apresenta várias vantagens, incluindo a ausência de radiação ionizante e a possibilidade de formação de imagens multiparamétricas. Com relação à ressonância magnética convencional, vários marcadores morfológicos têm sido desenvolvidos para o diagnóstico de cirrose. Entretanto, grande parte dos achados e critérios diagnósticos são subjetivos, com grande variabilidade intraobservador e sensibilidade e especificidade limitadas¹⁶.

Devido aos recentes avanços nos métodos de ressonância magnética funcional, como a difusão ponderada por RMN, a espectroscopia por RMN e a elastografia por RMN, existe um grande interesse em aplicar esses métodos na avaliação da fibrose hepática¹⁶. No contexto da hemocromatose hereditária, a elastografia por ressonância magnética ocupa importante papel na avaliação quantitativa das propriedades mecânicas do tecido hepático, visto que o acúmulo de ferro aumenta a rigidez do tecido hepático sistematicamente^{12,15,16}. Além do elevado custo, paradoxalmente, a principal causa de falha técnica da elastografia por ressonância magnética na avaliação do grau de fibrose hepática é a abundância de ferro no tecido. A atenuação da intensidade do sinal no fígado pode dificultar a visualização das ondas mecânicas (essencial no procedimento da elastografia) e, com isso, a avaliação da rigidez hepática fica prejudicada¹⁶. Como vantagem do uso da elastografia por RMN, tem-se a aplicabilidade do método de modo satisfatório em pacientes obesos ou com ascite^{17,18}. Além disso, esse método apresenta elevada acurácia, quando comparado à elastografia por ultrassom (figura 6)¹⁸.

A ultrassonografia exerce importante papel no diagnóstico de fibrose hepática decorrente do acúmulo de ferro na hemocromatose hereditária. Esse método não invasivo é, normalmente, a primeira modalidade para a avaliação de pacientes com doença hepática difusa¹⁹.

Vários métodos de análises podem ser considerados usando a ultrassonografia. A fibrose hepática é, sabidamente, uma causa de alterações hemodinâmicas hepáticas, tanto regionais quanto sistêmicas. Portanto, pode-se fazer uso de técnicas de ultrassonografia Doppler para detectar tais alterações hemodinâmicas. Os resultados, entretanto, são limitados, de baixa reprodutibilidade e com resultados contraditórios. São avaliados: volume sanguíneo da veia porta, velocidade máxima ou média do fluxo portal, índice de congestão da veia porta, perfusão portal efetiva e índices de resistência do fígado e do baço. No entanto, o fluxo

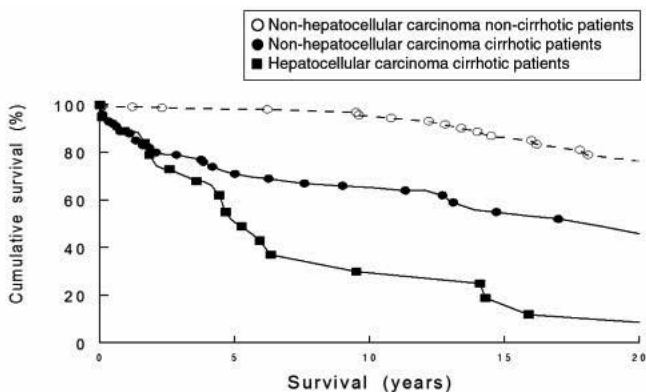


Figura 5. Gráfico comparando carcinoma hepatocelular em paciente cirróticos e não cirróticos¹⁰

Importantes ferramentas diagnósticas também são bastante relevantes no prognóstico do paciente com hemocromatose hereditária cirrótico. Dentre os métodos diagnósticos não invasivos, destacam-se os testes laboratoriais e os exames de imagem.

Os testes laboratoriais podem ser divididos em marcadores indiretos (não refletem o metabolismo da matriz extracelular)

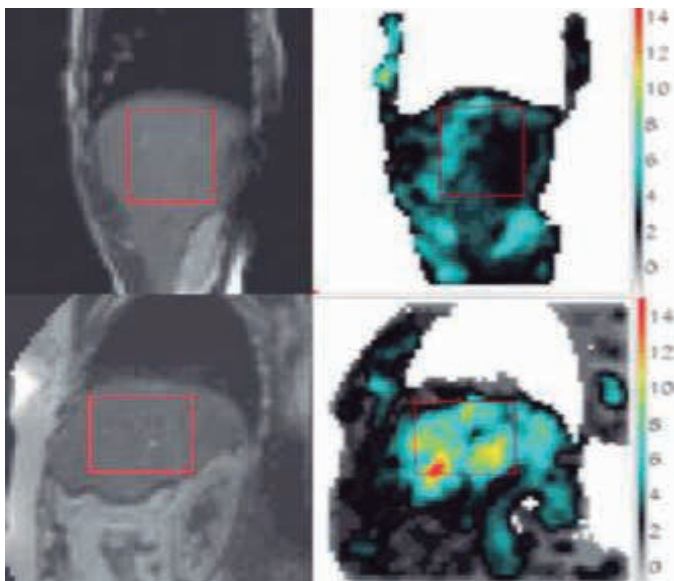


Figura 6. Imagens anatômicas de elastografia por RM com correlações dos mapas de elasticidade (ao lado de cada figura). As imagens superiores revelam paciente com grau moderado de fibrose e uma fibrose septal. As imagens inferiores mostram paciente com grau avançado de cirrose hepática e grande heterogeneidade espacial no mapa de elasticidade¹⁸.

portal é influenciado por diversas variáveis, como a posição do paciente, respiração e exercício. Outras variáveis que diminuem a acurácia do Doppler no estudo da fibrose hepática incluem: circulação colateral, esteatose hepática e presença de inflamação. Portanto, os parâmetros de Doppler ainda não são clinicamente úteis para avaliar o grau de fibrose hepática^{19,20}.

Alguns estudos mostram a utilidade do ultrassom com contraste (CEUS, contrast-enhanced ultrasonographic imaging) no diagnóstico da fibrose hepática, sem, contudo, dados concisos para o estadiamento do grau de fibrose. Essa técnica consiste na administração intravenosa de microbolhas preenchidas com ar, o que aumenta significativamente o sinal do fluxo intravascular (figura 7)^{19,21}.

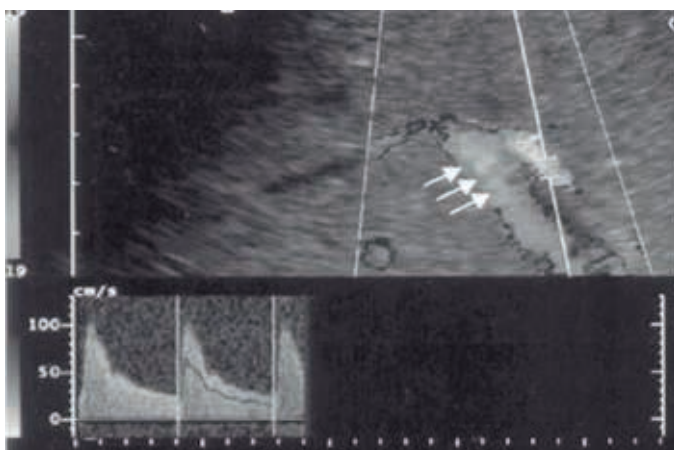


Figura 7. (A) fluxo sanguíneo da artéria hepática de paciente com cirrose. A veia porta (setas para cima) acompanha a artéria hepática e foi avaliada na mesma abordagem intercostal. (B) padrão de fluxo trifásico da veia hepática em paciente com leve grau de fibrose usando abordagem subcostal. Setas para baixo indicam a veia hepática direita e a seta mais espessa, a veia cava¹⁹.

A técnica de ultrassonografia que mais se destaca na avaliação da fibrose hepática nos pacientes com hemocromatose hereditária é a elastografia transitória.

ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA (FIBROSCAN®)

Definição

A elastografia transitória (ET; FibroScan®, EchoSens, Paris, França) é uma modalidade de avaliação não invasiva da viscoelasticidade hepática, que está diretamente relacionada com o grau de fibrose do fígado 7. As figuras 8 e 9 mostram o dispositivo usado nesse tipo de avaliação:



Figura 8. DispositivoFibroScan⁶



Figura 9. DispositivoFibroScan⁶

Uma sonda de transdutor de ultrassom é acoplada ao eixo de um vibrador, que produz uma onda de média amplitude e baixa frequência (50 Hz) e, conseqüentemente induz uma onda de cisalhamento elástico que se propaga através do fígado⁷. O eco do pulso de ultrassom segue a propagação da onda de cisalhamento e é medida sua velocidade, que está diretamente relacionada à rigidez do tecido hepático; quanto mais rígido é o tecido (menor elasticidade), mais rápida é a propagação da onda de cisalhamento^{6,7}. Os resultados são expressos em kPa (quilopascal).

As medidas são realizadas na projeção torácica do lobo direito do fígado, através dos espaços intercostais, com o paciente em decúbito dorsal e o braço direito em máxima abdução (figura 10). O operador, assistido por imagens de ultrassonografia, posiciona a ponta do transdutor de modo a localizar uma porção do fígado com, pelo menos, 6cm de espessura e livre de grandes estruturas de origem vascular (figura 10)⁶. O software do FibroScan® rejeita, automaticamente, medições que são realizadas de modo inadequado, gerando valores imprecisos.



Figura 10. Operador utilizando o equipamento⁶

A elastografia transitória mede a viscoelasticidade hepática em um volume que se aproxima ao de um cilindro de 1cm de largura por 4cm de comprimento (figura 11). O volume considerado é 100 vezes maior que o da amostra usada nas biópsias e é, portanto, bem mais representativo do parênquima hepático.

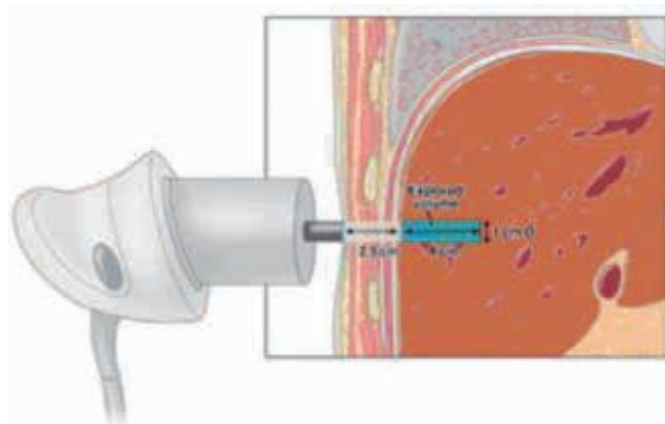


Figura 11. Modelo⁶

Ademais, a elastografia transitória é um método indolor, rápido (leva menos de cinco minutos), mais barato que outros métodos diagnósticos não invasivos (elastografia por ressonância magnética, por exemplo), facilmente realizável na beira do leito e bem aceito pela maioria dos pacientes^{6,7}.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS E VALORES NORMAIS DO FIBROSCAN®

Os valores de rigidez hepática obtidos com o FibroScan® variam de 2,5 a 75 kPa. Esses valores são obtidos rapidamente e independem do operador. Dessa maneira, esse exame pode ser realizado por uma enfermeira, após uma curva de aprendizagem de cerca de 100 medições⁷.

A validade dos resultados obtidos depende de dois importantes parâmetros: o intervalo interquartil (IIQ) e a taxa de sucesso dos valores. O intervalo interquartil reflete a variabilidade das medidas válidas, que não deve ultrapassar 20-30 % do valor médio. A taxa de sucesso representa o número de medições realizadas dividido pelo total de aquisições, que deve ser de, pelos menos, 60 %, apesar de não existirem estudos que comprovem esse valor^{6,7}.

VALORES NORMAIS NA ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA

Há poucos estudos disponíveis acerca dos valores médios da viscoelasticidade hepática na população geral. Em um estudo com 429 pessoas saudáveis, sem evidências de doenças hepáticas e com níveis normais de aminotransferases, foi revelado que o valor médio de rigidez hepática foi de 5,5 1,6 kPa. A idade não influencia nesses valores, mas os homens apresentam maior rigidez hepática, quando comparada com as mulheres (5,8 1,5 vs 5,2 1,6 kPa, respectivamente; $p = 0,0002$). Pessoas com índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 kg/m² também possuem valores maiores de rigidez hepática (6,3 1,9 kPa), bem como portadores de síndrome metabólica (6,5 1,6 kPa)²².

LIMITAÇÕES E REPRODUTIBILIDADE

As medidas da viscoelasticidade do tecido hepático podem ser obtidas com dificuldade em pacientes obesos (devido ao grande acúmulo de gordura torácica limitando a propagação das ondas mecânicas) e em pacientes que possuem espaços intercostais bastante estreitos; a aquisição de valores adequados usando o FibroScan® é impossibilitada nos casos de ascite²³.

A reprodutibilidade é outro importante fator que influencia na aplicação em larga escala na prática clínica. Em um estudo recente, 800 exames de elastografia transitória realizados por dois operadores em 200 pacientes com doença hepática crônica foram analisados com relação à reprodutibilidade dos dados. Foram encontradas excelentes concordâncias intraobservador e interobservador, com coeficiente de correlação intraclassa de 0,984²⁴.

ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Na avaliação para validar esse novo método diagnóstico, é importante a se determinar os valores de sensibilidade, especificidade e predictibilidade, e comparar com exames mais usados na prática clínica.

Em uma meta-análise recente, baseada em sete estudos, foi estimado bons valores para a significância diagnóstica da elastografia transitória na fibrose hepática. Os valores encontrados são: sensibilidade de 70 % (IC 95 %, 67 - 73 %), especificidade de 84 % (IC 95 %, 80 - 88 %), razão de verossimilhança positiva de 4,2 (IC 95 %, 2,4 - 7,2) e razão de verossimilhança negativa de 0,31 (IC 95 %, 0,23 - 0,43)²⁵.

Nesse mesmo estudo, foram estimados valores bastante satisfatórios para a significância diagnóstica da elastografia transitória na cirrose hepática. Os valores encontrados são: sensibilidade de 87 % (IC 95 %, 84 - 90 %), especificidade de 91 % (IC 95 %, 89 - 92 %), razão de verossimilhança positiva de 11,7 (IC 95 %, 7,9 - 17,1) e razão de verossimilhança negativa de 0,14 (IC 95 %, 0,10 - 0,20)²⁵. A elastografia transitória, portanto, aparece como excelente ferramenta para detecção precoce da cirrose hepática.

Valores obtidos com o FibroScan® acima de 7,1 kPa podem ser considerados como condizentes com nível significativo de fibrose⁸. Em pacientes com cirrose, os valores de rigidez hepática variam de 13 - 15 kPa até 75 kPa. Esses valores são significativamente correlacionados com o critério de estadiamento de cirrose Child - Pugh e com vários parâmetros clínicos⁶.

Em um estudo prospectivo de 2008, analisando pacientes com hemocromatose hereditária no período de janeiro de 2004 até outubro de 2006, os valores médios obtidos com o FibroScan® para pacientes com hemocromatose hereditária (n = 57) e para o grupo controle (n = 46) foram, respectivamente, 5,20 kPa (variação: 2,3 - 75 kPa) e 4,9 kPa (variação: 2,6 - 7,0 kPa)⁸.

A prevalência de pacientes com valores de viscoelasticidade maiores que 7,1 kPa foi de 22,8 % (n = 13) em paciente com hemocromatose hereditária e de 0 % nos pacientes do grupo controle (p < 0,0001)⁸.

Um grupo de pacientes com hemocromatose (n = 44) foi seguido por um período de um a dois anos. Esses pacientes (sete com diagnóstico recente de HH e 37 pacientes com depleção de ferro) foram acompanhados com exames de elastografia transitória a cada ano⁸. A evolução dos resultados do FibroScan® é mostrado nas figura 12 e 13.

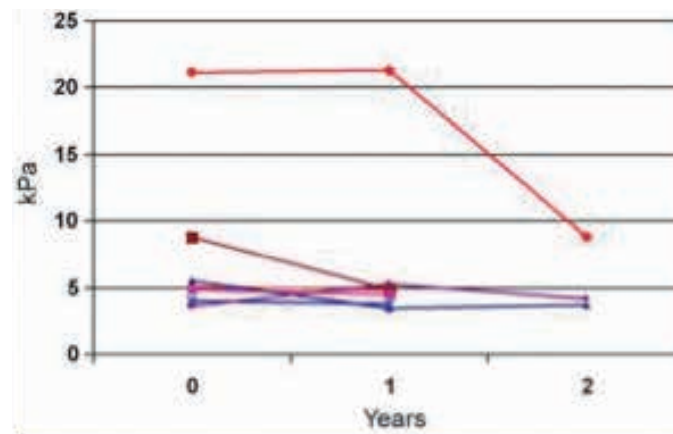


Figura 12. Evolução dos valores de FibroScan® em pacientes com diagnóstico recente de hemocromatose hereditária (n = 7)⁸

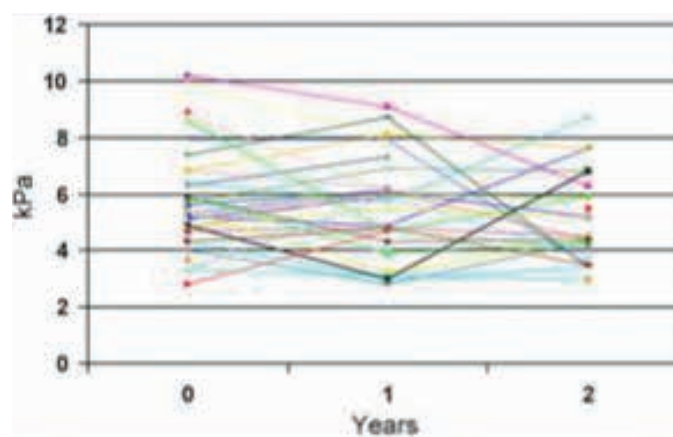


Figura 13. Evolução de pacientes com depleção de ferro (n = 37)⁸

Recentemente, algumas tecnologias vêm tentando melhorar a técnica da elastografia transitória por meio da incorporação das medidas da rigidez hepática com a ultrassonografia convencional. Essa tarefa pode ser realizada por meio da ultrassonografia em tempo real²⁶.

Dessa forma, a medida da viscoelasticidade hepática pode ser determinada durante um exame de ultrassonografia abdominal convencional. Essa nova técnica é mais rápida e mais barata que o FibroScan®²⁶.

Entretanto, é necessário mais testes para comprovar sua acurácia; ainda não existem estudos de ampla abordagem sobre esse tema^{26,27}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do exposto, pode-se verificar que a hemocromatose hereditária é uma doença genética de, relativamente, elevada prevalência que atinge o indivíduo como um todo. A principal causa de morbimortalidade está diretamente relacionada ao acúmulo de ferro no fígado, gerando fibrose e podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Nesse contexto, verifica-se a importância da elastografia transitória na avaliação do grau de fibrose e de cirrose hepáticas. Conclui-se que se trata de um exame facilmente executável, com boa aceitação entre os pacientes e com bons níveis de sensibilidade, de especificidade e de valores preditivos.

No entanto, ainda há poucos estudos na literatura atual sobre o impacto do FibroScan® na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, PC. Hemochromatosis. *Clinics in liver diseases* 2004; 8:735–53.
- Allen, KJ; Gurrin LC; Constantine, CC; Osborne, NJ; Delatycki, MB; Nicoll, AJ; McLaren, CE; Bahlo, M; Nisselle, AE; Vulpe, CD; Anderson, GJ; Southey, MS; Giles, GG; English, DR; Hopper, JL; Olynyk, JK; Powell, LW; Gertig, DM. Iron-overload-related disease in hfe hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358:221-30.
- Pietrangelo, A. Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2383-97.
- Fleming, RE; Ponka, P. Mechanisms of disease: iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366:348-59.
- Tavill, AS; Adams, PC. A diagnostic approach to hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(8):535-40.
- Lédinghen, V; Vergniol, J. Élastographie impulsionnelle (FibroScan). *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008; 32, 58-67.
- Jung, KS; Kim, SU. Clinical applications of transient elastography. *Clinical and Molecular Hepatology* 2012; 18: 163-73.
- Adhoue, X; Foucher, J; Laharie, D; Terrenon, E; Vergniol, J; Castéra, L; Lovato, B; Chanteloup, E; Merrouche, W; Couzigou, P; Lédinghen, V. Diagnostic de la fibrose hépatique par FibroScan et marqueurs sériques au cours de l'hémochromatose: étude prospective. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008;32:180-7.
- Feder, JN; Gnirke, A; Thomas, W. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996;13: 399-408.
- Beaton, MD; Adams, PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol*, 2006; 20(4):257–60.
- Chung, RT; Misraji, J; Sahani, DV. Case 33-2006: A 43-year-old man with diabetes, hypogonadism, cirrhosis, arthralgias, and fatigue. *N Engl J Med* 2006; 355:1812-9.
- Castiella, A; Zapata, E; Alústiza, JM. Non-invasive methods for liver fibrosis prediction in hemochromatosis: One step beyond. *World J Hepatol*, 2010; 27; 2(7): 251-5.
- Borgaonkar, MR. Hemochromatosis: more common than you think. *Can Fam Physician* 2003; 49: 36-43.
- Valenti, L; Varenna, M; Francanzani, A; Rossi, V; Fragon, S; Sinigaglia, L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporosis International*, 2009; 20(4), 549-55.
- Olynyk, Jk; St-Pierre, TG; Britton, RS; Brunt, EM; Bacon, BR. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 837.
- Taoulli, B; Ehman, RL; Reeder, SB. Advanced MRI Methods for Assessment of Chronic Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193 (1): 14–27.
- Huwart, L; Van-Beers, BE. Elastographie par résonance magnétique. *Gastroenterol Clin Bio* 2008; 32, 68-72.
- Huwart, L; Van-Beers, BE; Sempoux, C; Vicaut, E; Salameh, N; Annet, L; Danse, E; Peeters, F; Beek, Lct; Rahier, J; Sinkus, R; Horsmans, Y. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Imaging and Advanced Technology continued*, 2008.
- Bonekamp, S; Kamel, I; Solga, S; Clark, J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *Journal of Hepatology* 2009; 50:17–35.
- Allan, R; Thoirs, K; Phillips, M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(28): 3510-20.
- Guang-Jian, L; Ming-De, L. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2010; 28;2 (1): 32-6.
- Roulot, D; Czernichow, S; Le-Clesiau, H; Costes, JL; Vergnaud, AC; Beaugrand, M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48:606-13.
- Foucher, J; Castéra, L; Bernard, Ph; Adhoue, X; Laharie, D; Bertrt, J. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:411-2.
- Fraquelli, M; Rigamonti, C; Casazza, G; Conte, D; Donato, MF; Ronchi, G. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56:968-73.
- Talwalkar, JA; Kurtz, DM; Schoenleber, SJ; West, CP; Montori, VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1214-20.
- Poggio, PD; Colombo, S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009; 28;15 (12): 1409-14.
- Gheonea, Di; Saftoiu, A; Ciurea, T; Gorunescu, F; Iorcache, S; Popescu, GL; Belciug, S; Gorunescu, M; Sandulescu, L. Real-time sono-elastography in the diagnosis of diffuse liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 14;16 (14):1720-6.