

Avaliação Não Invasiva da Fibrose após Transplante Hepático



Rosamar Eulira Fontes Rezende

Divisão de Gastroenterologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Centro de Referência em Especialidades de Ribeirão Preto

Declaração de Conflito de Interesse

✓ Declaro não haver conflito de interesse relacionado a esta apresentação.

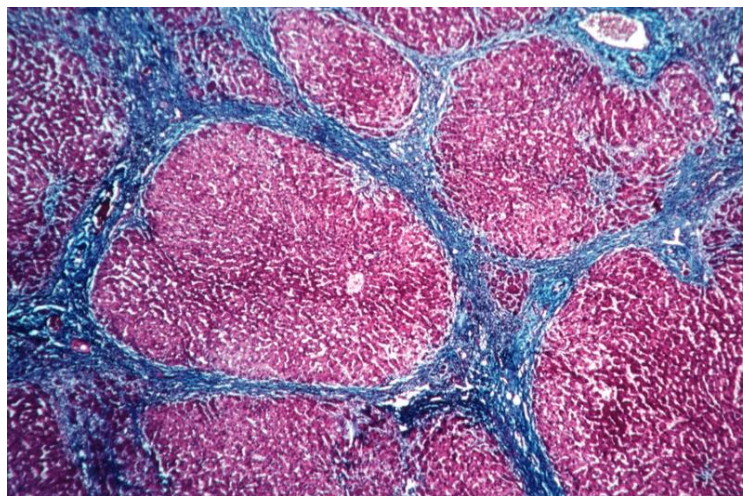
Resolução do CFM 1595/2000

Resolução RDC 96/2008 da Anvisa

Aplicações Clínicas dos métodos NI (TE) no TX hepático



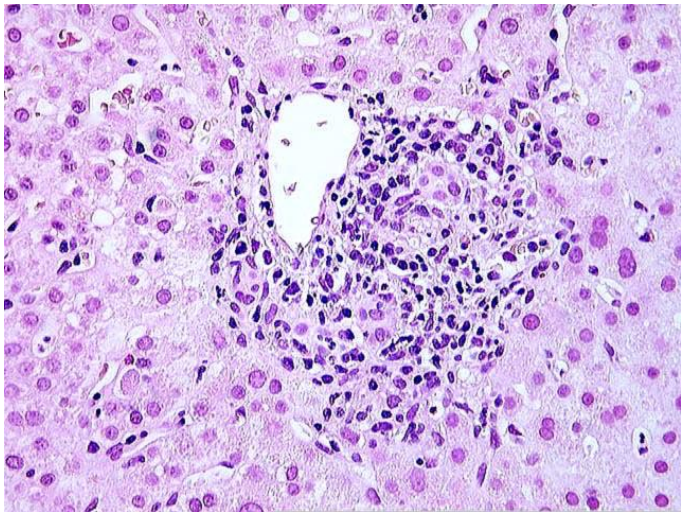
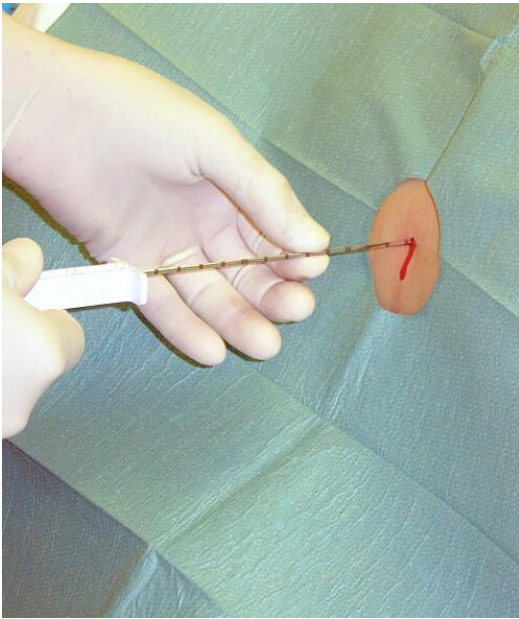
Importância da avaliação da Fibrose após TX Hepático



- ✓ Avaliação prognóstica, associação com **sobrevida** do **enxerto** e do **receptor**
- ✓ Progressão da fibrose acelerada com imunossupressão, principalmente com inibidores de calcineurina
- ✓ Era pré DAAS: Protocolos de Vigilância, **biópsias hepáticas seriadas** - recorrência da **Hepatite C**.
- ✓ Hepatite C: 30% evolução p/ cirrose em 5 anos



Avaliação Invasiva: Biópsia Hepática após TX Hepático



Rejeição Celular aguda

Primeiros 6 meses de evolução:

- ✓ Rejeição celular aguda
- ✓ Infecção por Citomegalovírus
- ✓ Hepatite C colestática fibrosante

Após 6 meses de evolução:

- ✓ Rejeição celular aguda tardia /crônica
- ✓ HAI / CBP / CEP
- ✓ Vigilância de fibrose na Hepatite C
- ✓ NAFLD recorrência / *de novo* (20 - 30%)

* Esteatose (70%), NASH (25%), \geq F2

(18%) - 18 meses de Tx (Malik SM, et al., 2009)

Existe espaço para avaliação não invasiva da fibrose após TX hepático?

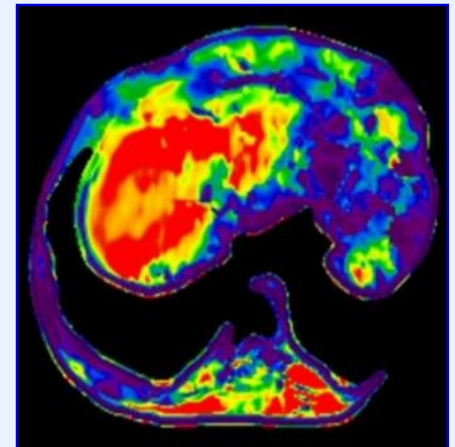


Métodos biológicos: Biomarcadores séricos



- APRI
- FIB-4
- FibroTest®
- Índice de Forns
- Fibrometer®
- Hepascore
- ELF®

Métodos Físicos: Exames de Imagem



Posicionamento dos Guidelines sobre avaliação não invasiva da fibrose Após TX hepático

Clinical Practice Guidelines



EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis

European Association for the Study of the Liver*,
Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

Journal of Hepatology 2015 vol. 63 | 237–264

EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version)

Ultraschall in Med 2017; 38(04): e16-e47

LIVER ULTRASOUND ELASTOGRAPHY: AN UPDATE TO THE WORLD FEDERATION FOR ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS

GIOVANNA FERRAIOLI,^{*} VINCENT WAI-SUN WONG,[†] LAURENT CASTERA,[‡] ANNALISA BERZIGOTTI,[§]
IOAN SPOREA,[¶] CHRISTOPH F DIETRICH,^{||} BYUNG IHN CHOI,[#] STEPHANIE R. WILSON,^{**}
MASATOSHI KUDO,^{††} and RICHARD G. BARR^{‡‡}

Ultrasound in Med & Biol, 2018

Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update

Consensus statements

- LB is the 'gold standard' for diagnosis and follow-up of post-transplant fibrosis. Protocol LB is of utmost importance in the post-transplant care of these patients (A1).
- Significant fibrosis progression is defined as the occurrence of progression on consecutive annual LBs or the presence of portal hypertension (A1).
- Significant fibrosis or portal hypertension 1 year after transplantation predicts rapid progression and graft loss and indicates urgent intervention (B1).
- Transient elastography for replacing biopsy in the assessment and diagnosis of post-liver transplantation fibrosis progression still needs validation through large-scale clinical studies (C2).

Evidências sobre o emprego dos Métodos NI no Pós TX Hepático



- ✓ **Pré DAAS:** Avaliação da fibrose após recorrência da **Hepatite C**
- ✓ Avaliação da recorrência da fibrose em **outras etiologias**
- ✓ **Pós DAAS:** Avaliação de regressão de fibrose e de CSHP na **hepatite C**
- ✓ Recorrência da fibrose em **NAFLD** / NAFLD de novo
- ✓ Vigilância da fibrose na **população pediátrica**

Marcadores séricos:

Diagnóstico e seguimento da Fibrose no TX hepático

Algoritmos sorológicos avaliados na hepatite C após TX hepático

Publicação	Algoritmo	Componentes	N	AUC F \geq 2
Benlloch S et al, 2005	HULF	AST, *TTX, TP, Alb/ptn	485	0,65-0,86
Toniutto P et al, 2007	APRI	AST, PLAQUETAS	51	0,81
Cross TJ et al, 2010	London Transplant Score (LTC)	*TTX, AST, INR, Plaquetas	185	0,78
Beckebaum S et al, 2010	Fibrotx	VHC, *TTX, ptn, INR, glicose, FA, macroglobulina	78	0,89
Cárrion JA et al, 2010	3-M-ALG (ELF)	AH, PIIP, TIMP1	133	0,78

*TTX: tempo de TX

VPN > 90% maior acurácia para descartar fibrose significativa
Menor acurácia que os métodos de imagem (TE)

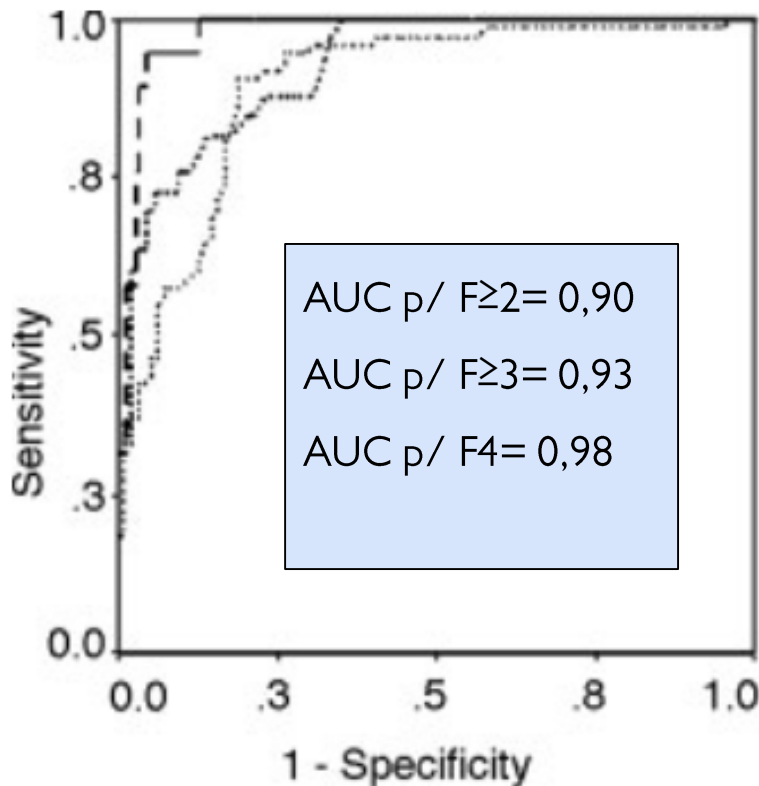
TE – Fibroscan®: Importância no estadiamento da fibrose na Hepatite C Recorrente após TX Hepático

Transient Elastography for Diagnosis of Advanced Fibrosis and Portal Hypertension in Patients With Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation

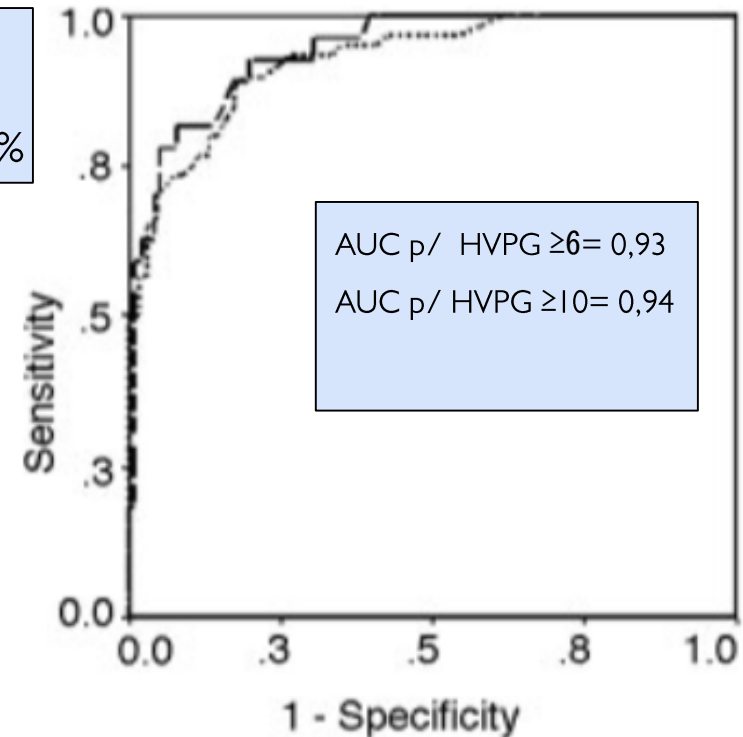
N = 124 ptes c/ hepatite C recorrente, mediana tempo TX: 2 anos (5 meses a 10 anos).
90% doador cadáver.

BX: (F0-F1) - 96 cases (57%) / (F2-F4) in 73 (43%).
HVPG normal (< 6 mm Hg) - 69 cases (54%) / elevada (≥ 6 mm Hg) - 60 (46%)

8,74 kPa HVPG ≥ 6 mmHg
S 90% / E 81%
VPP: 81% VPN: 90%



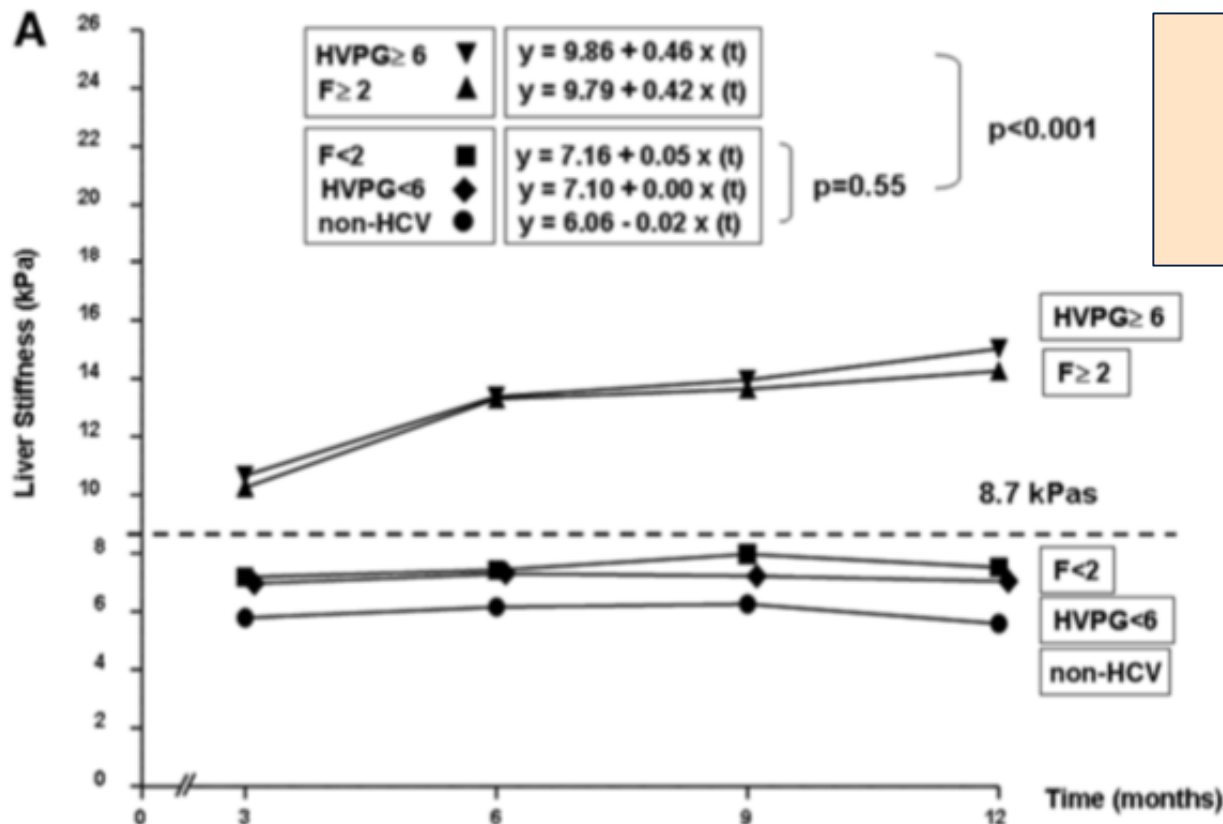
8,5 kPa $\geq F2$
S 90% / E 81%
VPP: 79% VPN: 92%



Liver Stiffness Identifies Two Different Patterns of Fibrosis Progression in Patients with Hepatitis C Virus Recurrence After Liver Transplantation

Qual impacto da TE seriada no seguimento da Hepatite C recorrente após TX hepático?

- ✓ N: 84 pctes com HCV pós TX / 10 controles – TX por outras etiologias
- ✓ Avaliar acurácia da TE sequencial para predição $F \geq 2$ e $HVPG \geq 6$ em 1 ano após tx



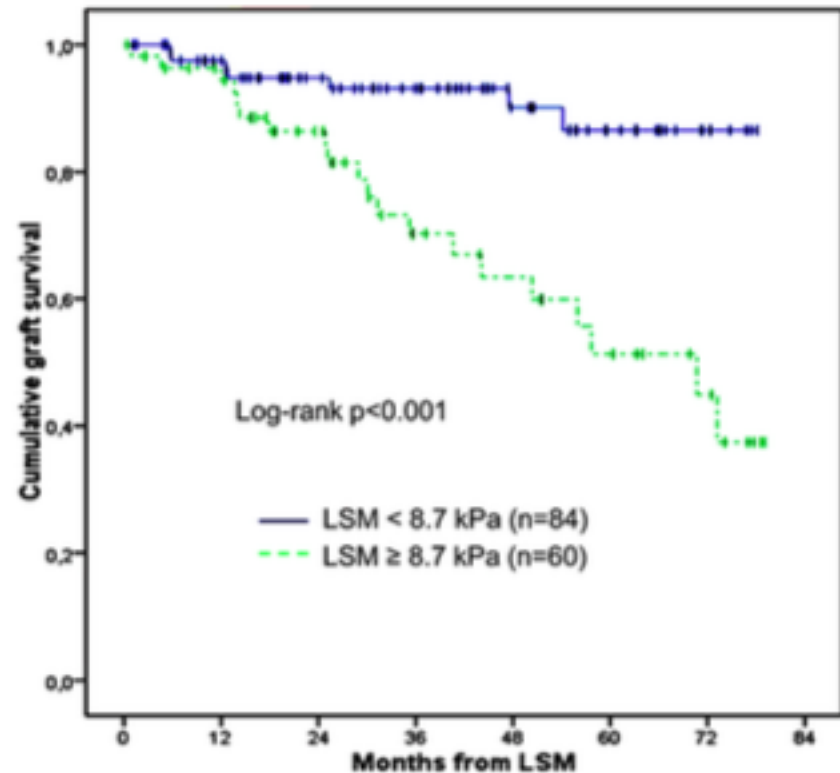
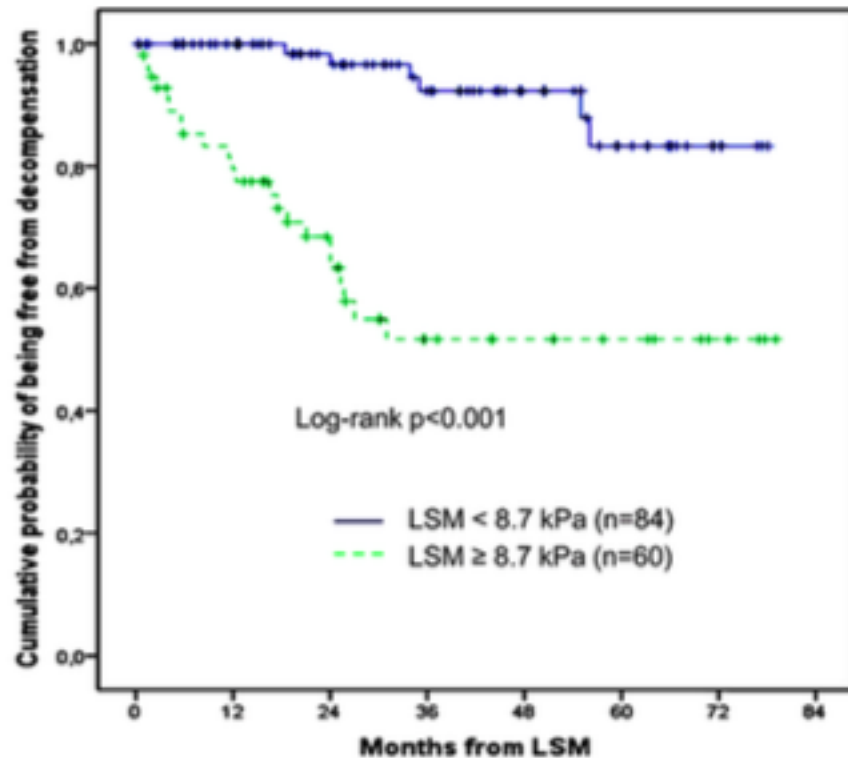
Recorrência:
Fibrosante lento F0F1 /
Fibrosante rápido $\geq F2$
1 ano de TX hepático

Liver Stiffness 1 Year After Transplantation Predicts Clinical Outcomes in Patients With Recurrent Hepatitis C

G. Crespo, S. Lens, M. Gambato, J. A. Carrion, Z. Mariño, M.-C. Londoño, R. Miquel, J. Bosch, M. Navasa I and X. Forns

A

N= 144 HCV e 40 não HCV pós TX (controle)



Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation

Rigamonti C et al. Gut 2008.

N: 90 pctes tinham bx e TE pareados (Mediana 35 meses pós TX)

* Classificação de Ishak

Estadiamento	Cutoff (kPa)	Sen (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUROC
\geq S2	6,3	83	70	85	68	0,78
\geq S3	7,9	81	76	65	88	0,85
\geq S4	11,9	82	96	86	94	0,90

N: 40 pctes tinham BX e TE sequencial, intervalo 6 a 21 meses (primeira avaliação)

Parâmetros	
Estadiamento	\geq aumento 1 estágio
Cutoff	\geq 30% TE baseline
Sensibilidade	86%
Especificidade	92%
VPP	86%
VPN	92%

APRI: Auroc < 0,6 para estadiamento da fibrose

Transient Elastography Identifies Liver Recipients with Nonviral Graft Disease After Transplantation: A Guide for Liver Biopsy

N= 65 ptes, 55% HBV, TE e BX hepática, mediana 18 meses pós TX (7 a 25 meses)

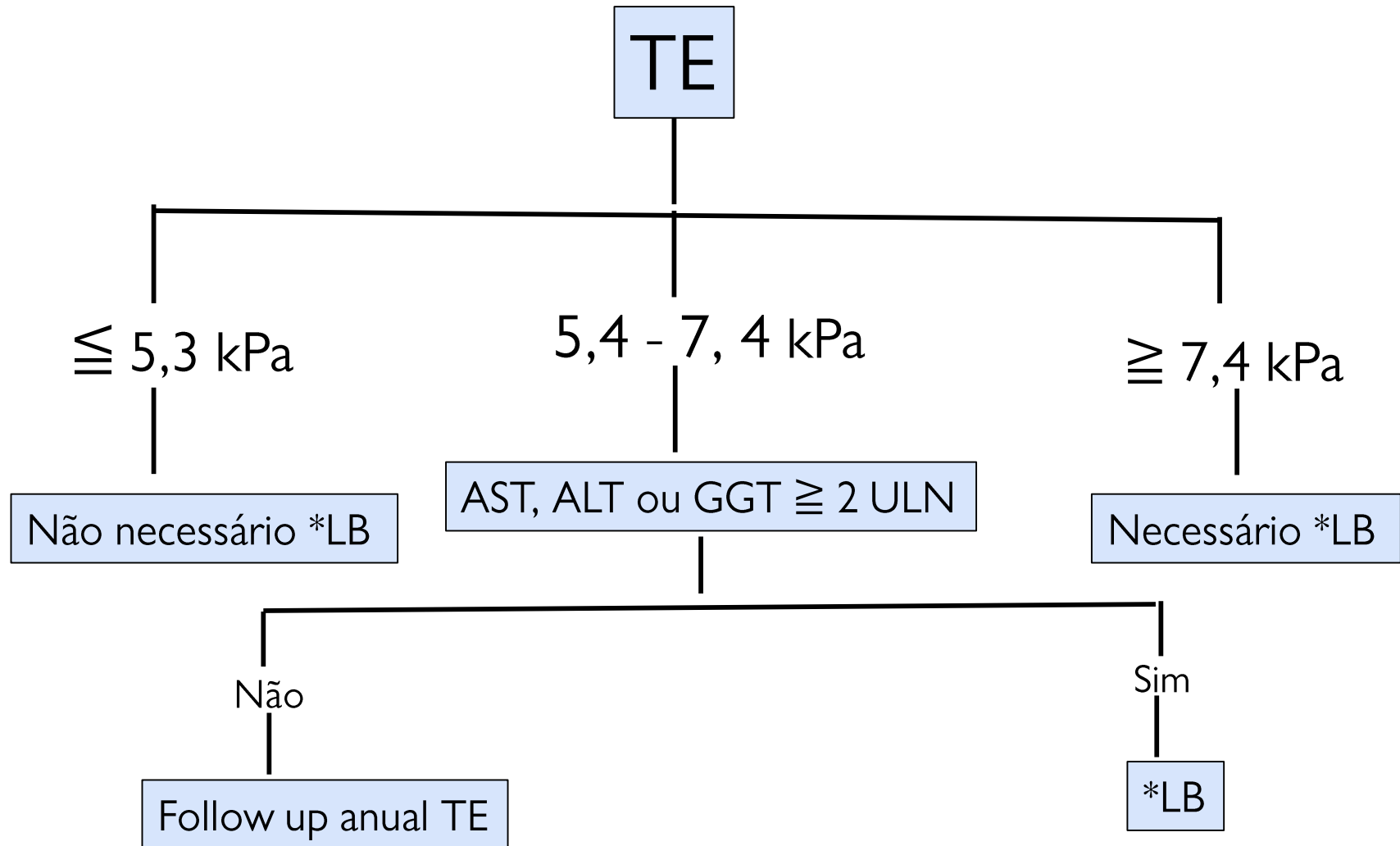
Acurácia do TE para confirmar ou descartar lesão do enxerto hepático (LEH)

	TE (Cutoff)	S(%)	E (%)	VPN (%)	VPP (%)	RPP	RPN	Ptes Classificados corretos (N%)
100% S	5,3	100 (88-100)	54 (40-71)	100	62	2,18	0,0001	48 (78)
Máx S e E	6,1	89 (70-97)	87 (70-95)	91	86	6,85	0,12	57 (88)
100% E	7,4	54 (34-73)	100 (90-100)	74	100	540	0,46	52 (80)

AUROC: 0,93 para detecção de LEH

Alteração de ALT, AST, GGT parâmetro não satisfatório para confirmar ou descartar LEH.
35% dos ptes com LEH apresentavam enzimas hepáticas normais.

Algoritmo de diagnóstico de lesão hepática após TX hepático não HCV



*LB: Bx hepática

Rigamonti C, et al. Liver transplantation 2012.

Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed?

Della - Guardia, B et al. Dig Dis Sci 2017



N: 259 ptes

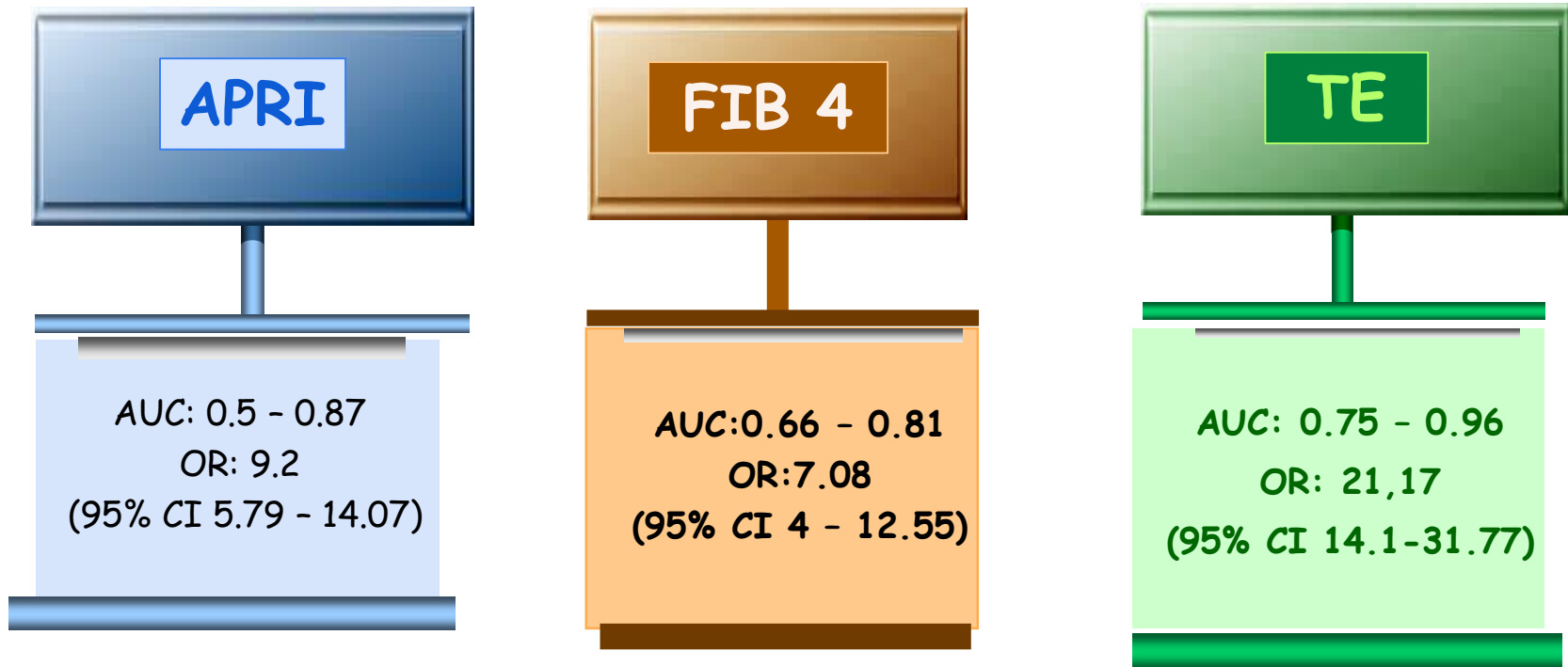
Características	Média (variação)
Sexo (masc/fem)	181/86
Idade receptor	56 (20-73)
IMC	27,7 (17-39,6)
Tempo de TX (meses)	31,7 (1-167)
Cirrose (etiologia)	
Hepatite C	200 (74,9%)
Álcool	18 (6,74%)
Outros	49 (18,36%)

Características da TE para estadiamento da fibrose na hepatite C recorrente pós TX hepático

Fibrose	AUC	Cutoff	N	Sens	Esp	VPP	VPN	P
F \geq 1	0,773	8,1	97	0,53	0,94	0,99	0,15	<0,001
F \geq 2	0,779	12,3	47	0,49	0,91	0,77	0,74	<0,001
F \geq 3	0,910	16,5	28	0,55	0,90	0,39	0,95	<0,001
F \geq 4	0,955	17,6	20	1,00	0,91	0,15	1,00	0,007

Performance da TE e biomarcadores na detecção de recorrência de fibrose no pós TX Hepático: Meta Análise

- Levantamento bibliográfico período de 2003 a maio 2017.
- Objetivo: avaliar acurácia do APRI / FIB 4 / TE na detecção F2-F4 em diversas etiologias comparando com biópsia hepática.
- Selecionados: 8 estudos (448 LT) APRI, 4 estudos (435 LT) FIB4 e 12 estudos (1196 LT) TE



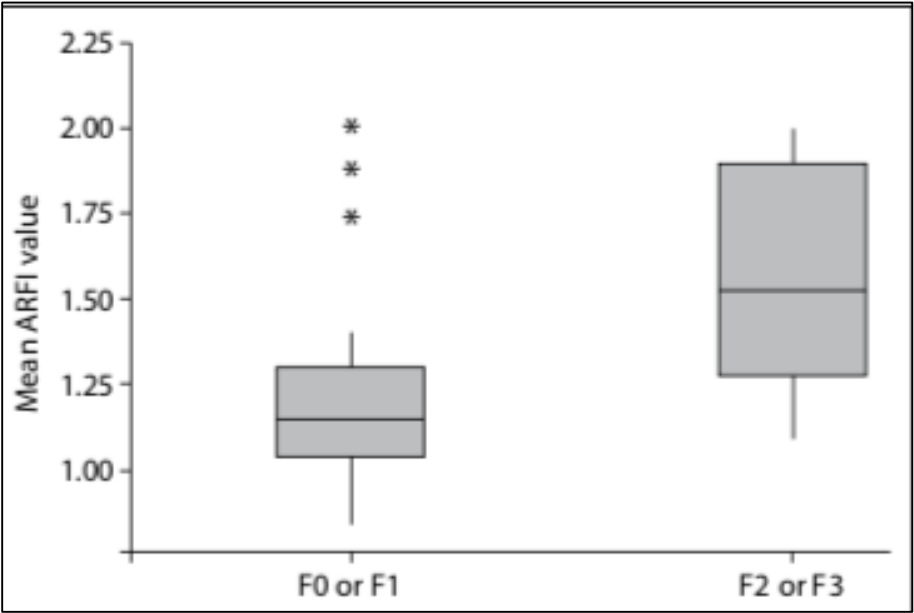
Houve diferença de eficácia entre TE e APRI e entre TE e FIB 4
Não houve diferença de eficácia entre APRI e FIB 4

Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography compared with biopsy for evaluating hepatic fibrosis after liver transplantation: a cross-sectional diagnostic study

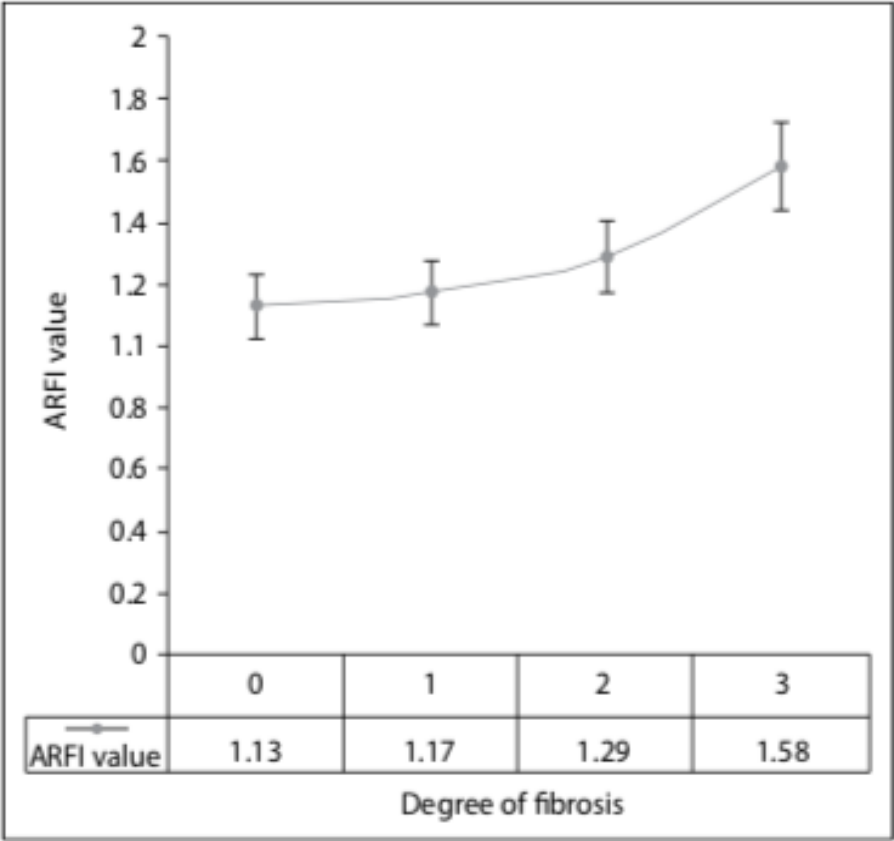


N= 33 ptes, 63% HCV, pelo menos > 1 ano de TX, realizado entre 2002 a 2010, HC-FM-USP

ARFI S2000 e bx hepática mesmo dia ou no máx intervalo de 15 dias



Cutoff 1,29 m/s. AUC: 0,74 (S 0,66 e E: 0,85)



Efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of graft fibrosis after liver transplantation

N: 278, LT (Kyoto), por etiologia diversas, bx e ARFI S2000.
Tempo de LT: mediana 8,3 (0,3 – 26,6) anos

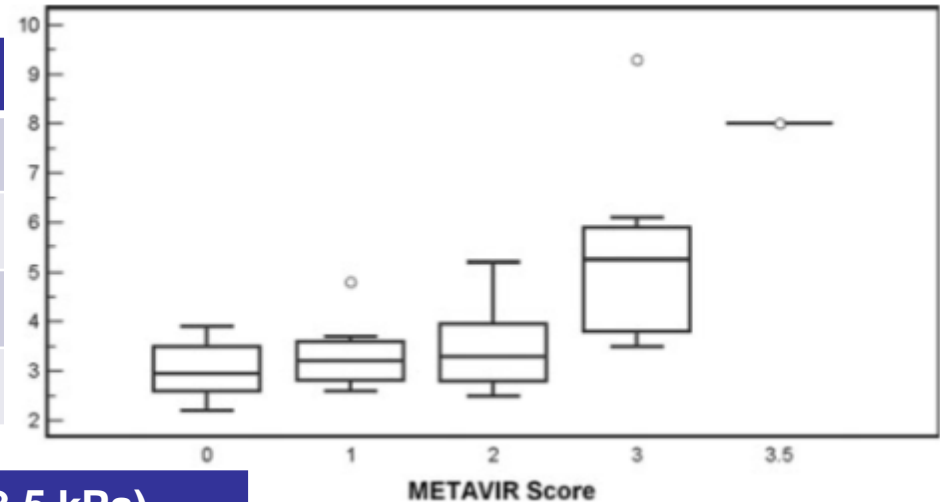
	Cutoff	S (%)	E (%)	VPP %	VPN (%)	RPP	RPN	AUROC
F2	1,31	89,4	53,3	37,3	94,2	1,91	0,2	0,77
F3	1,53	92,9	69,7	14	99,5	3,07	0,1	0,85

Elastografia por RM após transplante hepático

Non-invasive assessment of liver fibrosis using magnetic resonance elastography in liver transplant recipients with hepatitis C

Fifty-four patients, ≥ 12 months post-transplant, underwent elastography within three months of biopsy

Metavir	N (54)	Mediana MRE (kPa)
0	20	2,95 (2,2-3,9)
1	7	3,20 (2,6-4,8)
2	15	3,3 (2,5-5,2)
3/4	12	5,3 (3,5-9,3)



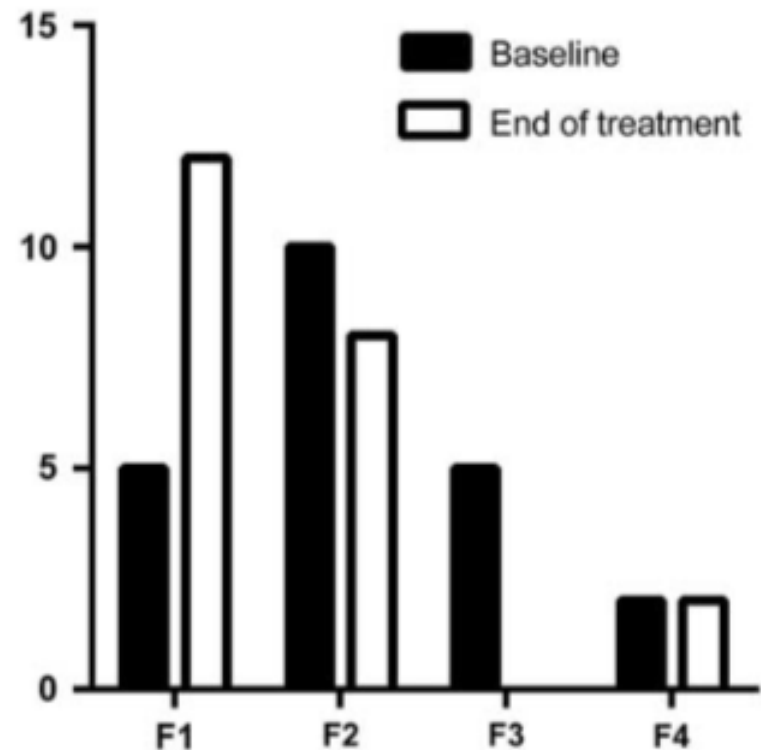
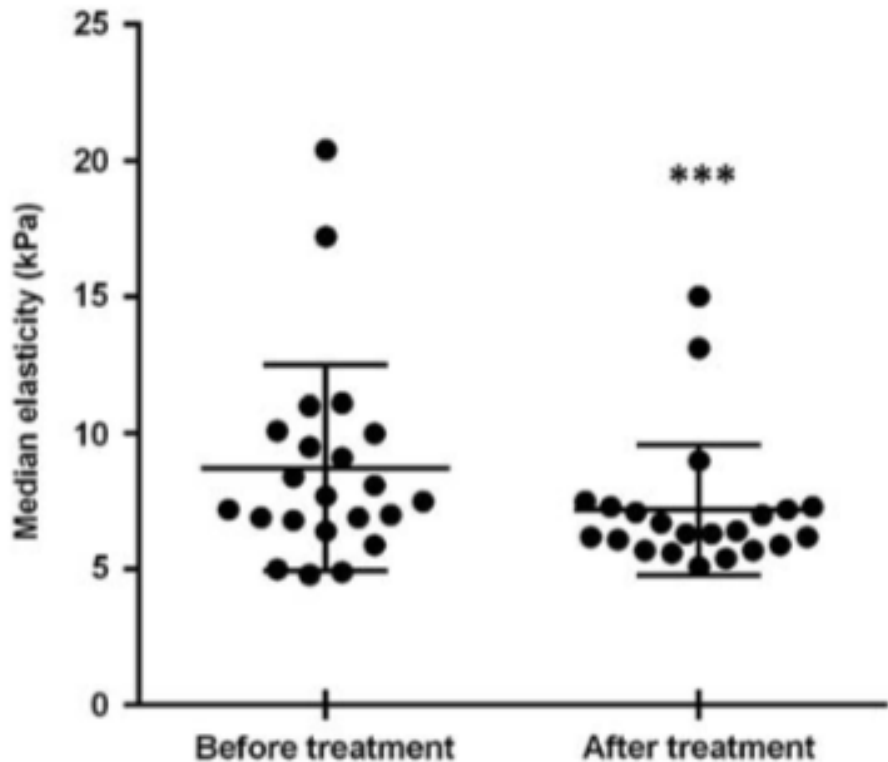
Preditor (Diferenciar \geq F3 / F0F1)	MRE ($\geq 3,5$ kPa)
AUC (95%CI)	0,92 (0,79-0.97)
Sensibilidade	90%
Especificidade	71%
Valor Preditivo Positivo	43%
Valor Preditivo Negativo	96%
Razão de Probabilidade Positiva	3,1
Razão de Probabilidade Negativa	0,14

- ✓ Houve significativa correlação entre fibrose histológica e MRE ($R^2 = 0,588$) $p < 0,0001$
- ✓ Não houve correlação entre atividade inflamatória e LS (RME)
- ✓ IMC > 30 não interferiu na performance da MRE

Avaliação da fibrose após tto com DAAS com 2D-SWE pós TX

Shear-wave elastography for the assessment of liver fibrosis in liver transplant recipients treated for hepatitis C virus recurrence

- N= 23 ptes com recorrência de HCV, tto com Viekira® 24sem
- 2D- Shear Wave (Toshiba), baseline e 24 sem pós tto.
- Valores de cortes: F2, 6.6 kPa; F3, 9.4 kPa; F4, 11.2 kPa (Ferraioli G et al, Dig Liver Dis 2016)



Portal Pressure and Liver Stiffness Measurements in the Prediction of Fibrosis Regression After Sustained Virological Response in Recurrent Hepatitis C

N: 112 ptes com hepatite C recorrente com RVS (IN / DAAS) pós TX hepático.

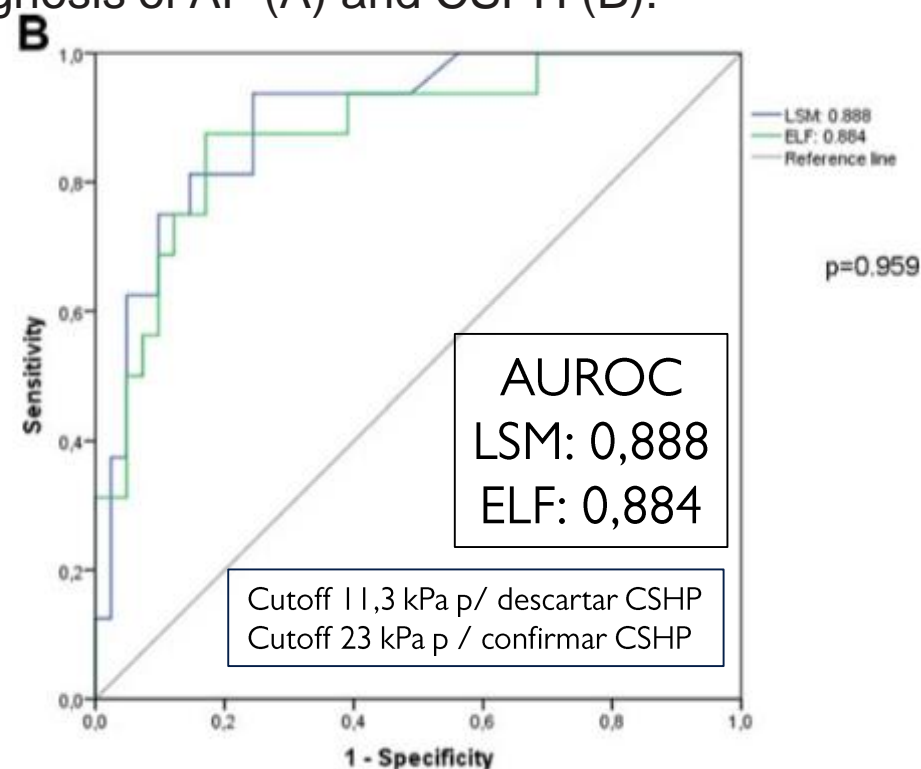
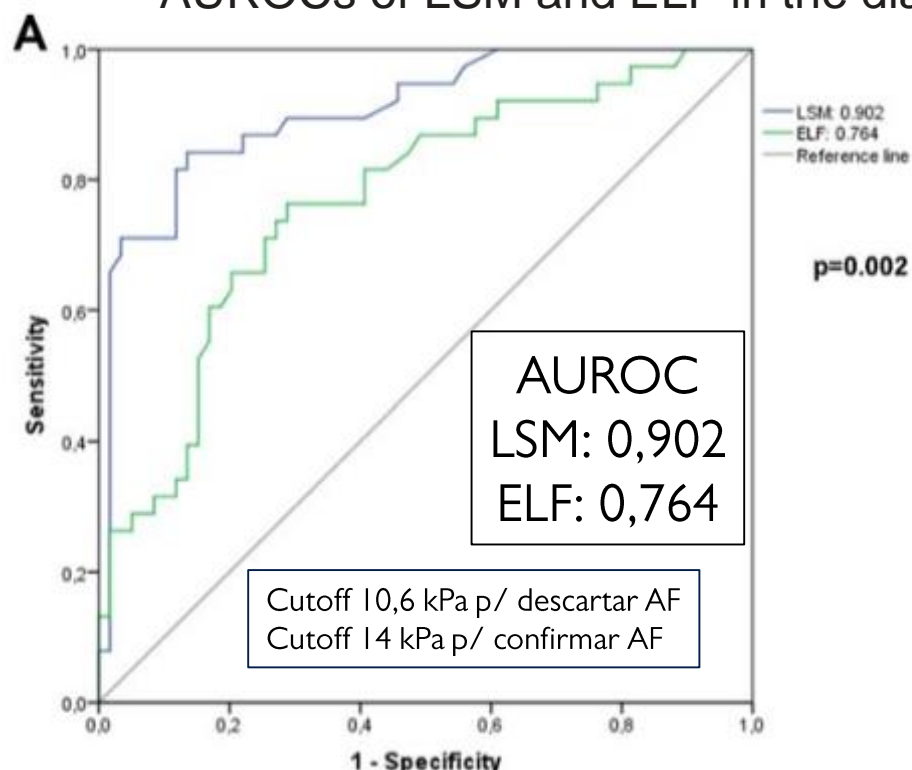
Avaliar regressão da fibrose e performance dos métodos NI p/ F3F4 e CSHP pós RVS

Métodologia: Bx hepática, HVPG, TE e ELF baseline e 12 meses pós RVS

Resultados: regressão da fibrose 67% (43% c/ cirrose), 31% estável, 2% piora

Fatores do baseline associados: $LS < 21$, $HVPG < 10$, Laenec A/B, sem descompensação prévia

AUROC of LSM and ELF in the diagnosis of AF (A) and CSHP (B).



Conclusão: TE pode ser uma estratégia para monitorização de fibrose avançada e CSHP após 1 ano de RVS

Avaliação de NALFD recorrência / *de novo* após TX hepático (Esteatose/Fibrose)

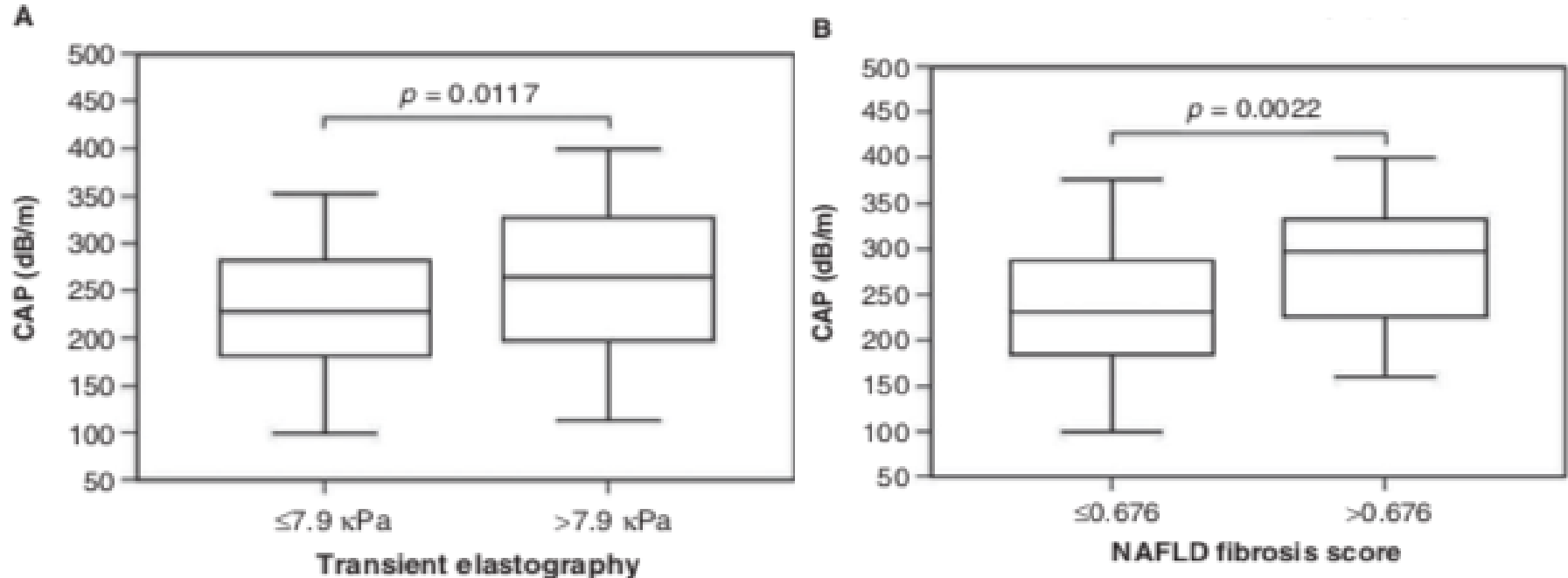
Noninvasive characterization of graft steatosis after liver transplantation

N= 204 ptes, 50% álcool, 50% outras etiologias, incluindo 2% NASH.

Realizado TE/CAP – probe M / NAFLD fibrosis score / avaliação genética (PNPLA3/IL28B)

Follow up seguimento pós TX: mediana 66,1 meses

Deteção de esteatose: 44%, sendo 24% esteatose grave



IMC > 30 kg/m²: $> \text{Cap}$, $> \text{kPa}$ $> \text{NAFLD score}$, PNPLA 3 – CG/GG), DM

Performance of B-mode ratio and 2D shear wave elastography for the detection and quantification of hepatic steatosis and fibrosis after liver transplantation

- Avaliar a performance do US-Modo B e 2D/SWE no diagnóstico de esteatose e fibrose pós TX
- N= 58 pacientes, US, 2D-SWE (Aixplorer) e Bx hepática no mesmo dia
- Indicação de TX (61% ALD / 23% NASH), tempo de TX: 4 meses / 10 anos
- Resultados: 37,7% esteatose e 12,5% fibrose significativa

Performance diagnóstico de esteatose, B mode.

	AUROC	Cutoff	S (CI95%)	E CI95%)	VPP %	VPN %	C.Correta N(%)
≥ S1	0,902 +/- 0,06	> 0,985	95% (0,74-1)	79% (0,62-0,9)	73	96	45/53 (84,9%)
≥ S2	0,85 +/- 0,06	> 1,02	100% (0,65-1)	73% (0,58-0,84)	43	100	41/53 (77,4%)
S3	0,867 +/- 0,08	> 1,2	100% (0,38-1)	76% (0,62-0,86)	20	100	41/53 (77,4)

Performance diagnóstico de fibrose hepática – 2D/SWE.

	AUROC	Cutoff	S (CI95%)	E CI95%)	VPP %	VPN %	C.Correta N(%)
≥ F2	0,657 +/- 0,13	≥ 17,05	71,4% (0,35-0,92)	59,2% (0,45-0,72)	20	94	34/56 (60,7%)
F4	0,838 +/-0,10	> 19,3	100% (0,29-1)	74% (0,61-0,84)	13	100	42/56 (75%)

Importância dos métodos NI na avaliação **pediátrica** após TX hepático

Transient elastography for non-invasive evaluation of post-transplant liver graft fibrosis in children

Vinciguerra T et al. *Pediatric Transplantation* 2018

TE X APRI (comparado BX hepática). N= 36 crianças (61% Atresia biliar)
Tempo de TX: mediana 3,4 (1,5 – 5,8) anos
AUROC: 0,86 X 0,59 (detecção fibrose $F \geq 2$), Cutoff 5,6 kPa

Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Assessing Graft Fibrosis After Pediatric Living Donor Liver Transplantation: A Pilot Study

Tomita H, et al. *Liver Transplantation* 2013

ARFI (Acuson S2000) (comparado BX hepática). N= 65 crianças
63% atresia de vias biliares, tempo de TX: 6 (0,2-15,1) anos
AUROC: 0,849 (detecção fibrose $F \geq 2$), Cutoff 1,39 m/seg

Limitações dos Métodos NI após TX hepático

- Métodos biológicos: **APRI / FIB 4**: fatores confundidores, com **plaquetopenia residual, aumento de aminotransferases por RCA / CMV**
- Métodos de imagem:
 - ✓ Diferentes valores de cortes / Casuísticas pequenas estudadas
 - ✓ **Maioria dos estudos com TE**, necessário mais dados com outras tecnologias: point SWE, 2D SWE e MRE
 - ✓ Fatores confundidores: **Anatomia modificada (TE), TIPS, Ligadura elástica, colocação de prótese biliar**, atividade inflamatória, colestase hepática, congestão hepática entre outros.

Conclusões

Avaliação não invasiva da fibrose após TX hepático

- É importante para vigilância de recorrência de fibrose / prognóstico e sobrevida do enxerto e receptor.
- Acurácia dos métodos de imagem é superior aos métodos séricos.
- Existem mais publicações utilizando elastografia hepática transitória.
- Importância da TE na Era Pré DAAS no seguimento da hepatite C recorrente.
- Atualmente, existem dados promissores de elastografia hepática (EH) na NAFLD recorrência / *de novo*
- A EH é uma ferramenta promissora que deverá ser melhor estudada em estudos com coortes maiores, incluindo faixa etária pediátrica, para utilização de rotina na prática clínica, após TX hepático.



Obrigada!

rosamarrezende@uol.com.br