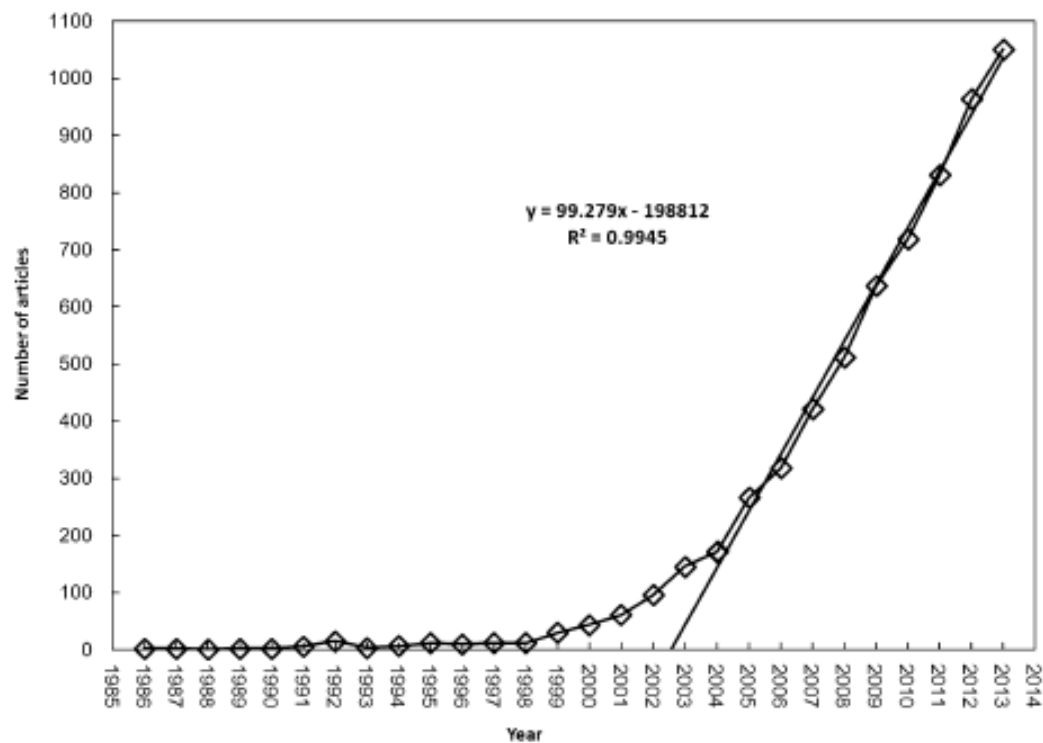


CURS DE FORMACIÓ CONTINUADA EN DIGESTOLOGIA 2015-2016

Fetge Gras no Alcohòlic: Epidemiologia, clínica i diagnòstic

Llorenç Caballería Rovira

Barcelona, 12 de maig de 2016



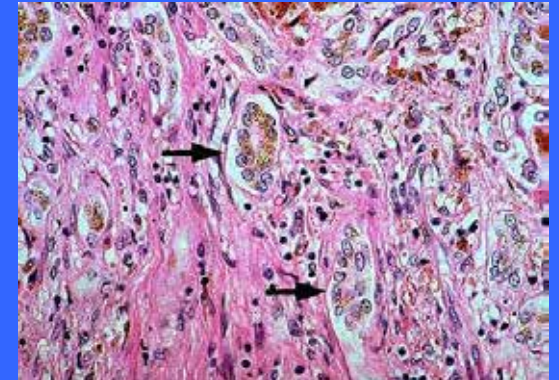
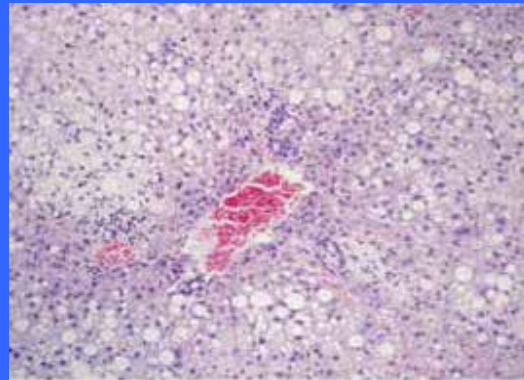
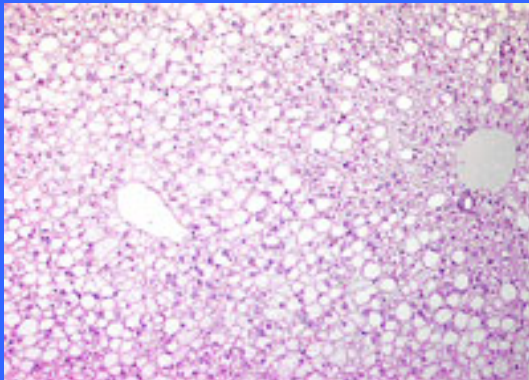
Journal	TP (%)	IF	SCI subject category	Position
Hepatology	356 (5.60)	11.190	Gastroenterology & Hepatology	3/75
Journal of Hepatology	261 (4.10)	10.401	Gastroenterology & Hepatology	5/75
Plos One	167 (2.63)	3.534	Multidisciplinary sciences	8/55
World Journal of Gastroenterology	163 (2.56)	2.433	Gastroenterology & Hepatology	36/75
Journal of Gastroenterology and Hepatology	151 (2.38)	3.627	Gastroenterology & Hepatology	19/75
Liver International	132 (2.08)	4.447	Gastroenterology & Hepatology	14/75
Digestive Diseases and Sciences	129 (2.03)	2.55	Gastroenterology & Hepatology	32/75
Gastroenterology	108 (1.70)	13.926	Gastroenterology & Hepatology	1/75
Hepatology Research	99 (1.56)	2.218	Gastroenterology & Hepatology	41/75
American Journal Of Gastroenterology	95 (1.49)	9.213	Gastroenterology & Hepatology	6/75
Obesity Surgery	84 (1.32)	3.739	Surgery	15/204
European Journal of Gastroenterology & Hepatology	76 (1.20)	2.152	Gastroenterology & Hepatology	48/75
American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	76 (1.20)	3.737	Gastroenterology & Hepatology	17/75

TP total publications, IF impact factor

Definició

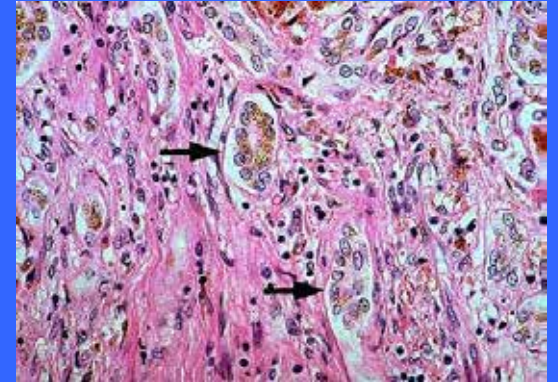
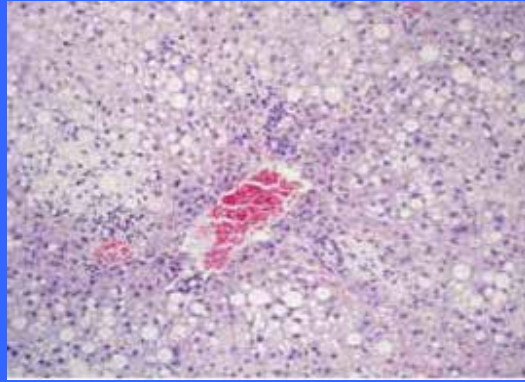
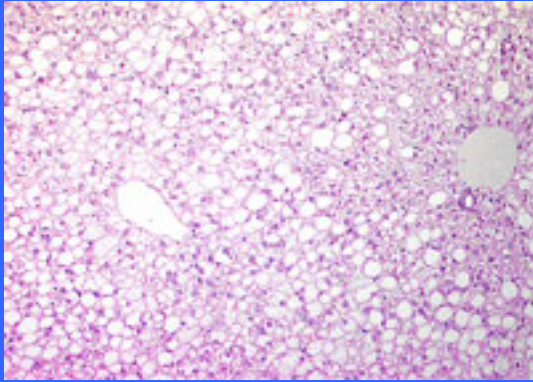
El FGNA es caracteritza pel dipòsit d'àcids grassos lliures i triglicèrids en el citoplasma dels hepatòcits, preferentment en forma macrovacuolar, sense consum d'alcohol i no associat a altres malalties hepàtiques

Esteatosi —————> Esteatohepatitis —————> Cirrosi/HCC



Etiologia

Esteatosi → Esteatohepatitis → Cirrosi/HCC



Obesitat
Resistència a la insulina
Diabetis tipus 2
Dislipèmia
Hipertensió arterial

Fàrmacs
Cirurgia bariàtrica
Nutrició parenteral
Malnutrició
Alteracions metabòliques congènites
Tòxics

Prevalença

Prevalença del 25,8 %

	OR	IC95%	p
Sexe masculí	2,17	1,48-3,17	<0.0005
Edat (per any)	1,03	1,02-1,05	<0.0005
Síndrome metabòlica	2,30	1,37-3,86	0.002
Resistència insulina	5,45	3,19-9,31	<0.0005
ALAT	4,64	2,51-8,58	<0.0005

Manifestacions clíniques i de laboratori

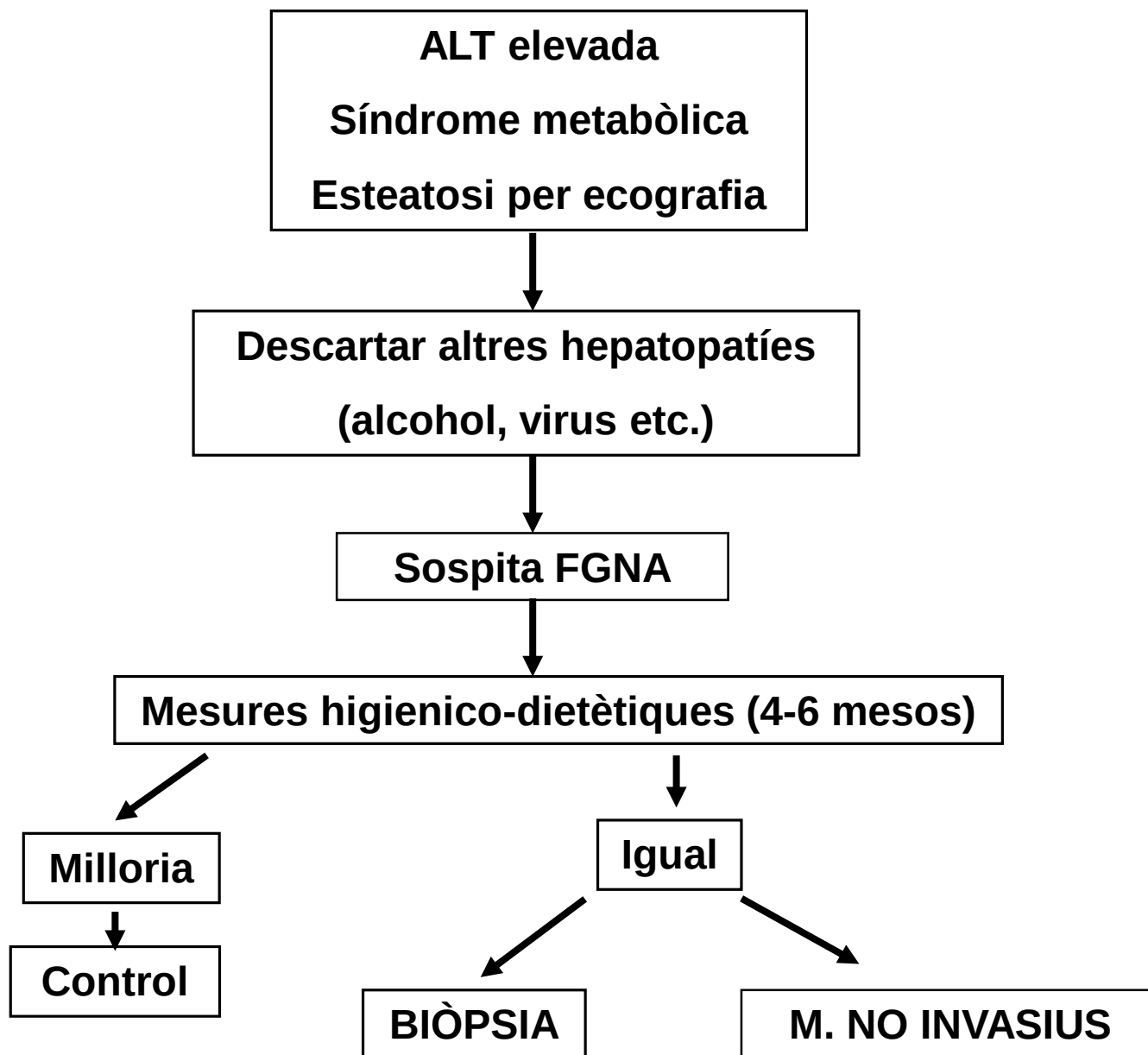
- Malaltia asimptomàtica u oligosimptomàtica
- Discreta elevació de transaminases
- Fetge brillant en proves d'imatge
- Discreta astènia i molèsties a hipocondri dret
- Hepatomegàlia
- Discreta elevació de GGT y FA
- Augment de ferritina y IST

Esteatohepatitis no alcohólica

(Características clínicas)

- Preferiblemente mujeres (65% - 83%)
- Edad media (40 - 60 años)
- Diabetes tipus 2
- IMC ≥ 30 kg/m²
- Dolor en HD o astenia
- Hepatomegalia
- Aumento de las transaminasas
- Ferritina habitualmente elevada (>50%)

Diagnòstic del fetge gras no alcohòlic

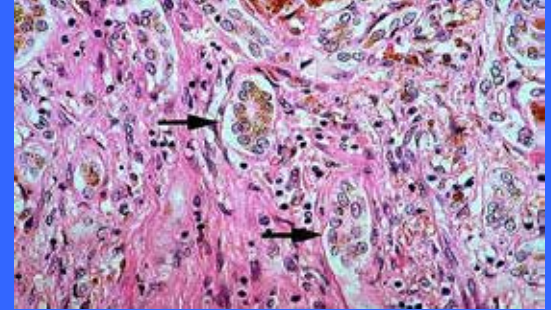
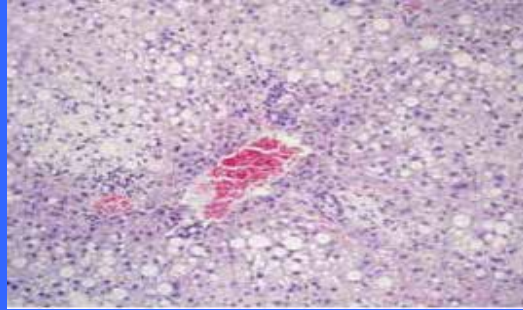
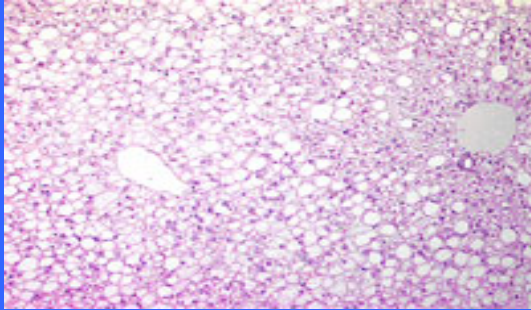


Diagnòstic de FGNA

Diagnòstic invasiu



Biòpsia hepàtica



Diagnòstic invasiu de FGNA

Biòpsia hepàtica

Índex activitat

Dx histològic	Punts
Esteatosi	0-3
Inflamació	0-3
Balonització	0-2
Puntuació màxima	8

Índex fibrosi

Tipus de fibrosi	Punts
Cap	0
Perisinusoidal zona 3	
Lleu	1A
Moderada	1B
Portal / periportal	1C
Perisinusoidal + periportal	2
Ponts	3
Cirrosi	4

Limitacions de la biòpsia hepàtica



- u Invasiu
- u Risc
- u Cost elevat
- u Error de mostra
- u Variabilitat interobservador

Regev et al. Am J Gastroenterol 2002; 97:2614-8

Bedossa et al. Hepatology 2003;38: 1449-57

Rousselet et al. Hepatology 2005; 41: 257-64.

Diagnòstic de FGNA

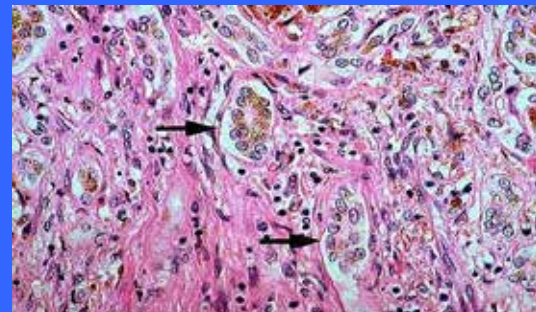
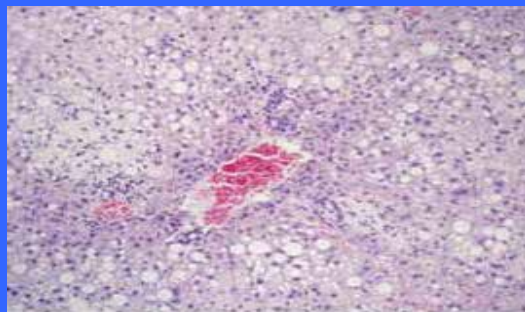
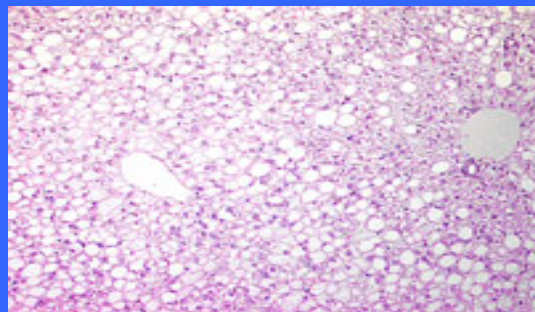
Diagnòstic invasiu



Biòpsia hepàtica



Imperfecte gold standard



Diagnòstic no invasiu

Dades clíniques
i analítiques

Marcadors de
fibrosi

Tècniques
radiològiques i
elstogràfiques

Noves eines
diagnòstiques

Índexs indirectes i
directes

Metabolòmica
Apoptosis

Proves d'imatge en el diagnòstic de FGNA

Prova	Avantatges	Inconvenients
Ecografia abdominal	Millor tècnica d'imatge pel diagnòstic d'esteatosi. Accesible, fàcil de realitzar, baix cost	No diagnostic esteatosi lleu <30% dels hepatòcits. Variabilitat interobservador. Obesitat i gas intestinal. Precisió limitada per la detecció de fibrosi associada.
TAC	Fàcil de realitzar. Rendiment diagnòstic similar a l'ecografia	Menys accessible, cost elevat. Diagnòstic esteatosi lleu <30% dels hepatòcits. Variabilitat entre equips. Irradiació del pacient.
RM	Diagnostica esteatosi >15% dels hepatòcits. No utilitza radiacions.	Poc accessible, cost molt elevat. Diagnòstic esteatosi <15%. Variabilitat entre equips. Presència d'artefactes metal·lics
Espectroscòpia per RM	La quantificació d'esteatosi es correlaciona amb l'esteatosi histològica. Diagnostica esteatosi >5% dels hepatòcits. Determina canvis ($\geq 0.5\%$) amb la pèrdua de pes.	Cost molt elevat. No disponible en la majoria de centres. Incapacitat de quantificar la inflamació i fibrosi.

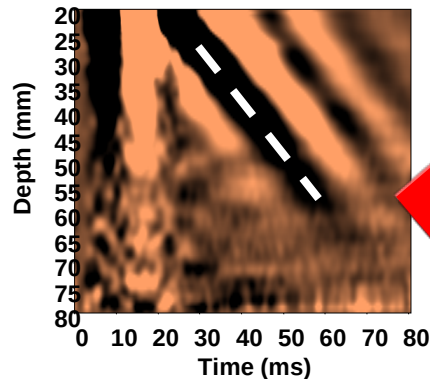
Elastografia hepàtica transitoria: Fibroscan®



2.5 cm

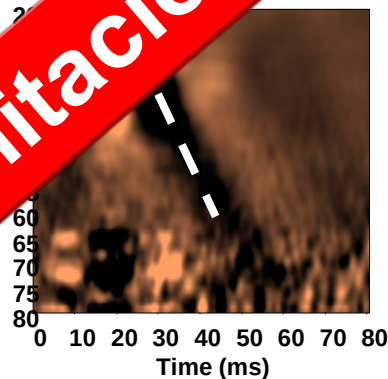
Explored volume

1 cm ΔE



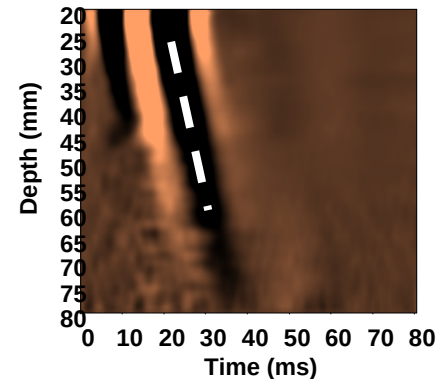
$V_s = 1.1 \text{ m/s}$
 $\sim 3 \text{ kPa}$

F0



$V_s = 1.7 \text{ m/s}$
 $\sim 9 \text{ kPa}$

F1



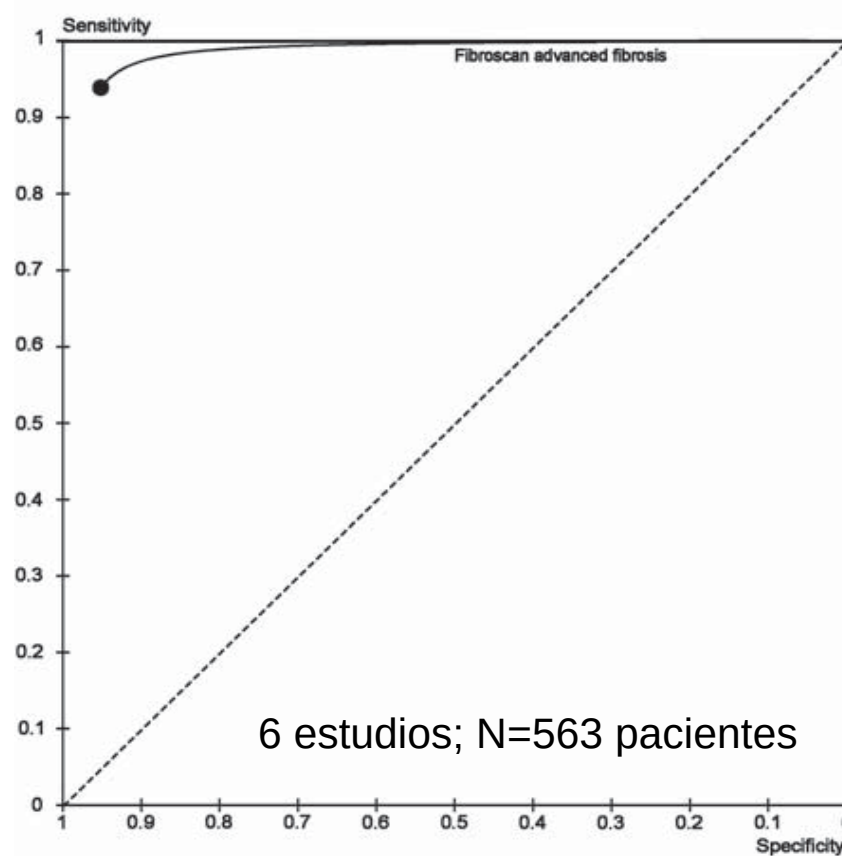
$V_s = 3.6 \text{ m/s}$
 $\sim 40 \text{ kPa}$

F3

F4

Limitació IMC > 30

Elastografía hepática transitoria



AUROC para $F \geq 3$ (cutoff: 8.7 kPa): 0.94 (0.86-0.99)

AUROC para $F \geq 2$ (cutoff: 7 kPa): 0.84 (0.79-0.90)

Proves elastogràfiques en el diagnòstic de FGNA

Prova	Avantatges	Inconvenients	AUROC
Elastografia de transició (ET)	Bon rendiment pel diagnòstic de fibrosi severa i cirrosi. Prova fàcil i ràpida.	Rendiment diagnòstic inferior en fibrosi moderada. Limitada amb IMC > 30.	Fibrosi lleu (7 kPa) * 0.84-0.88 Fibrosi severa (8.7 kPa)* 0.91-0.93 Cirrosi (10.3 kPa)* 0.95-0.99
ARFI	Incorpora un ecògraf. Rendiment diagnòstic de fibrosi severa i cirrosi similar a ET. Aplicabilitat en pacients obesos superior a ET.	Falta d'estandardització de la tècnica amb valors de tall reduïts per fibrosi severa i cirrosi, que pot induir a error diagnòstic. Experiència limitada.	Fibrosi severa o cirrosi 0.90
Elasto RM	Excel·lent rendiment diagnòstic de fibrosi en pacients amb FGNA/EHNA. Aplicabilitat en obesos	Falta d'estandardització de la tècnica. Experiència limitada. Poca disponibilitat.	Fibrosi lleu o moderada 0,99 Fibrosi severa o cirrosi 1,00

* Valors orientatius d'acord a la literatura i pendents de validar a la població espanyola

Marcadors serològics de fibrosi en el FGNA



Fragments de la citoqueratina 18.

OWL test®: Test basat en la metabolòmica.

NAFLD fibrosis score: Edat, hiperglucèmia, IMC, plaquetes, albúmina, i quocient AST/ALT.

Índex APRI: AST, plaquetes

FIB-4: Edat, AST, ALT, plaquetes

Enhanced liver fibrosis: PIIINP, àcid hialurònic, TIMP-1.

Wieckowska et al. Hepatology 2006

Barr et al. J Prot Research 2012

Angulo et al. Hepatology 2007

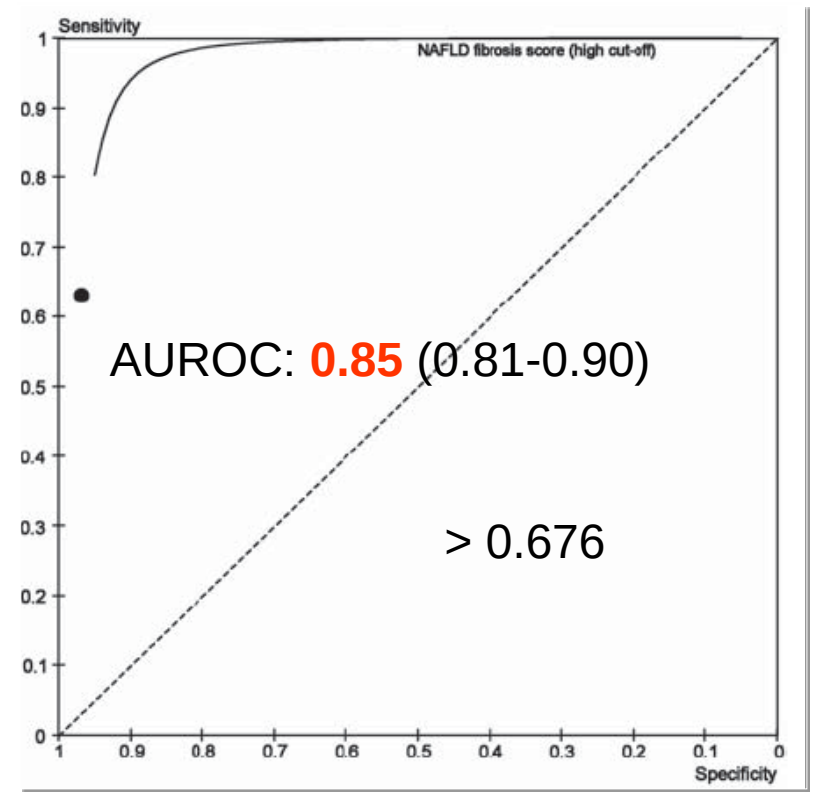
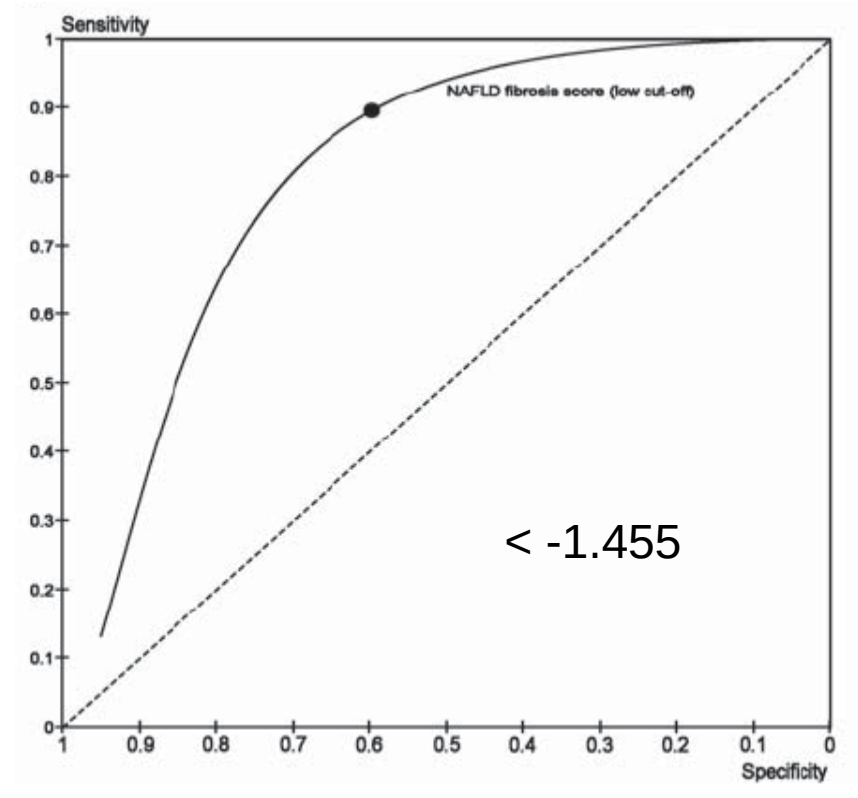
Wai et al. Hepatology 2003

Sterling et al. Hepatology 2006

Rosenberg et al. Gastroenterology 2004

NAFLD fibrosis score

(<http://naflscore.com>)



13 estudis; N=3.064 pacients

Absència de fibrosi

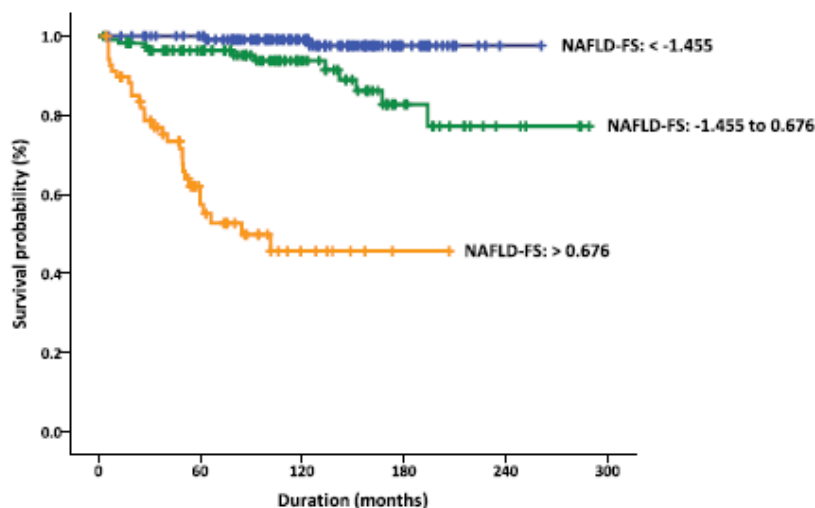
Fibrosi

NAFLD fibrosis score

320 pacients diagnosticats de FGNA. Mitjana de seguiment 8 anys (3-26).

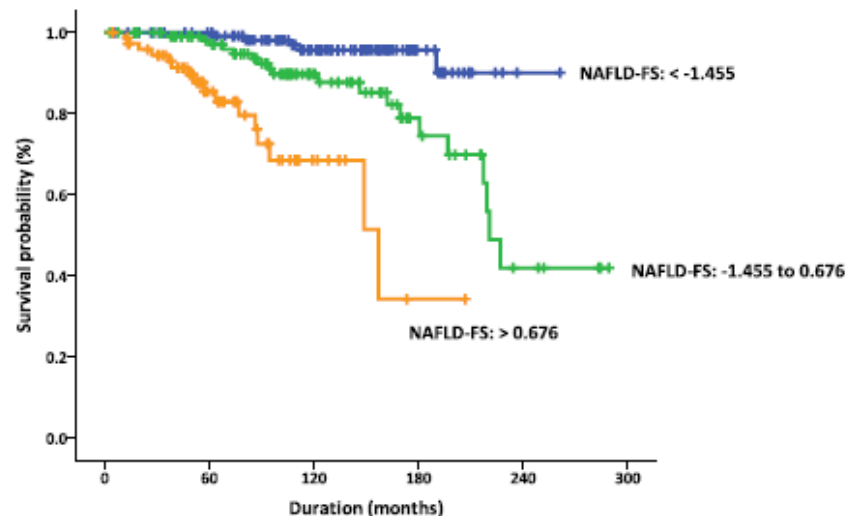
14% complicacions relacionades amb la malaltia hepàtica y un 13% trasplantats o mort

Score	Area under the ROC curve $\pm$ SE (95% CI) [P value]	
	Liver-related events	Death/liver transplantation
NAFLD fibrosis score	0.86 ± 0.03 (0.80–0.92) [$<.001$]	0.70 ± 0.04 (0.62–0.78) [$<.001$]
APRI	0.80 ± 0.03 (0.73–0.86) [$<.001$]	0.63 ± 0.05 (0.53–0.72) [.006]
FIB-4	0.81 ± 0.03 (0.76–0.87) [$<.001$]	0.67 ± 0.05 (0.58–0.76) [.01]
BARD	0.73 ± 0.04 (0.66–0.80) [$<.001$]	0.66 ± 0.04 (0.58–0.74) [.001]



125	114	71	19	1	-
115	90	46	18	6	1
69	27	7	1	-	-

Liver-related events

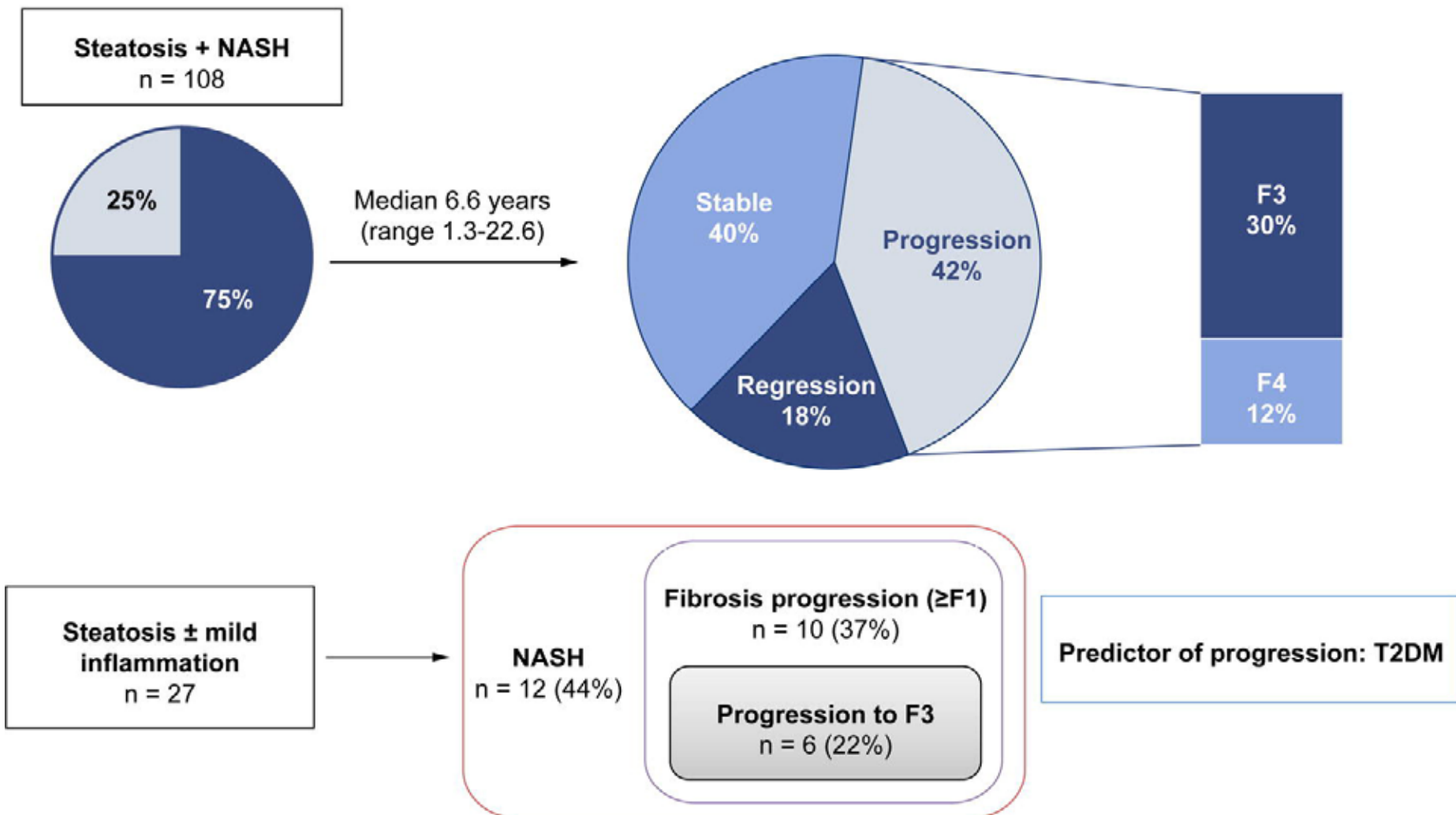


125	114	71	19	1	-
120	95	47	19	6	1
75	35	9	1	-	-

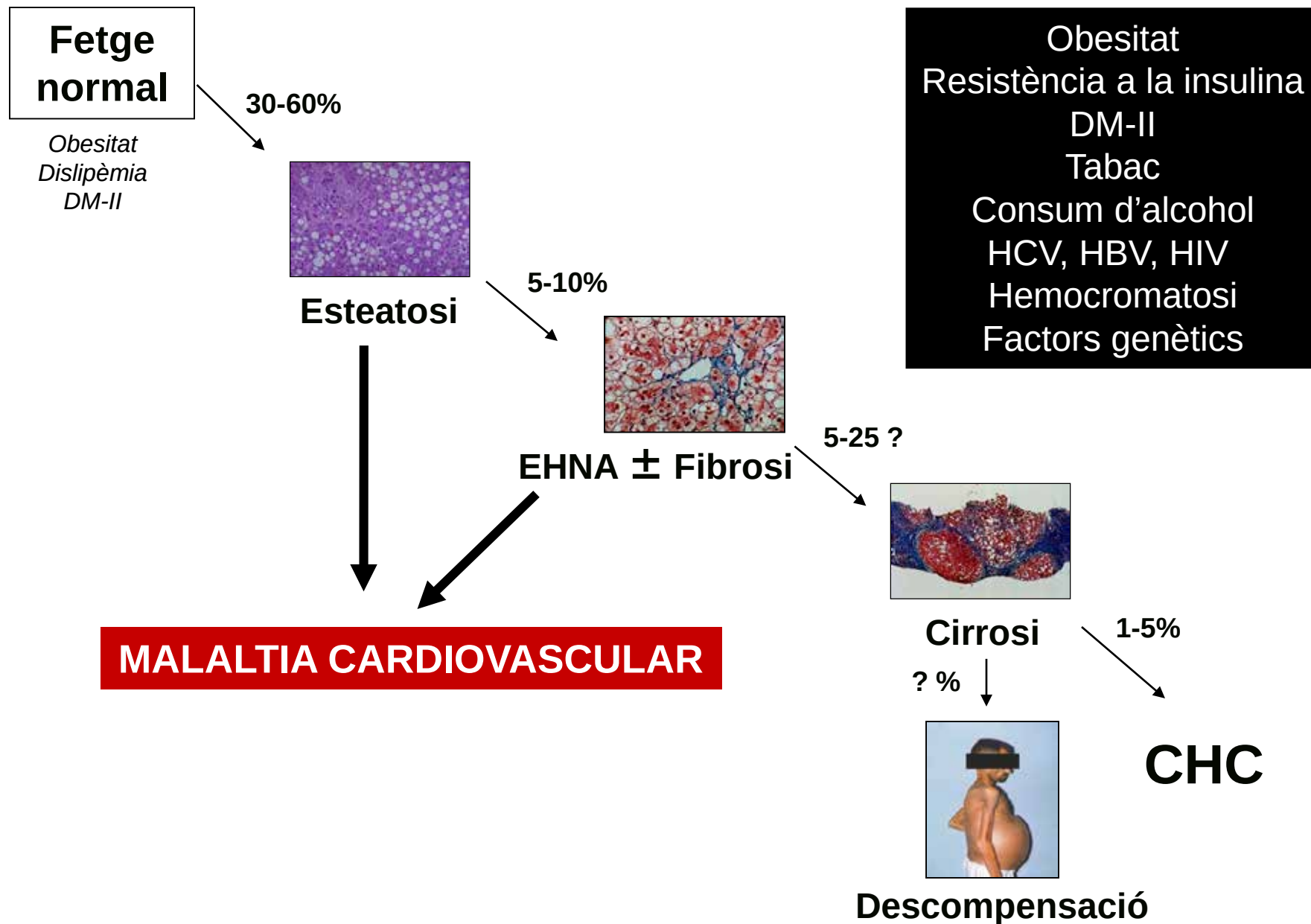
Death/liver transplantation

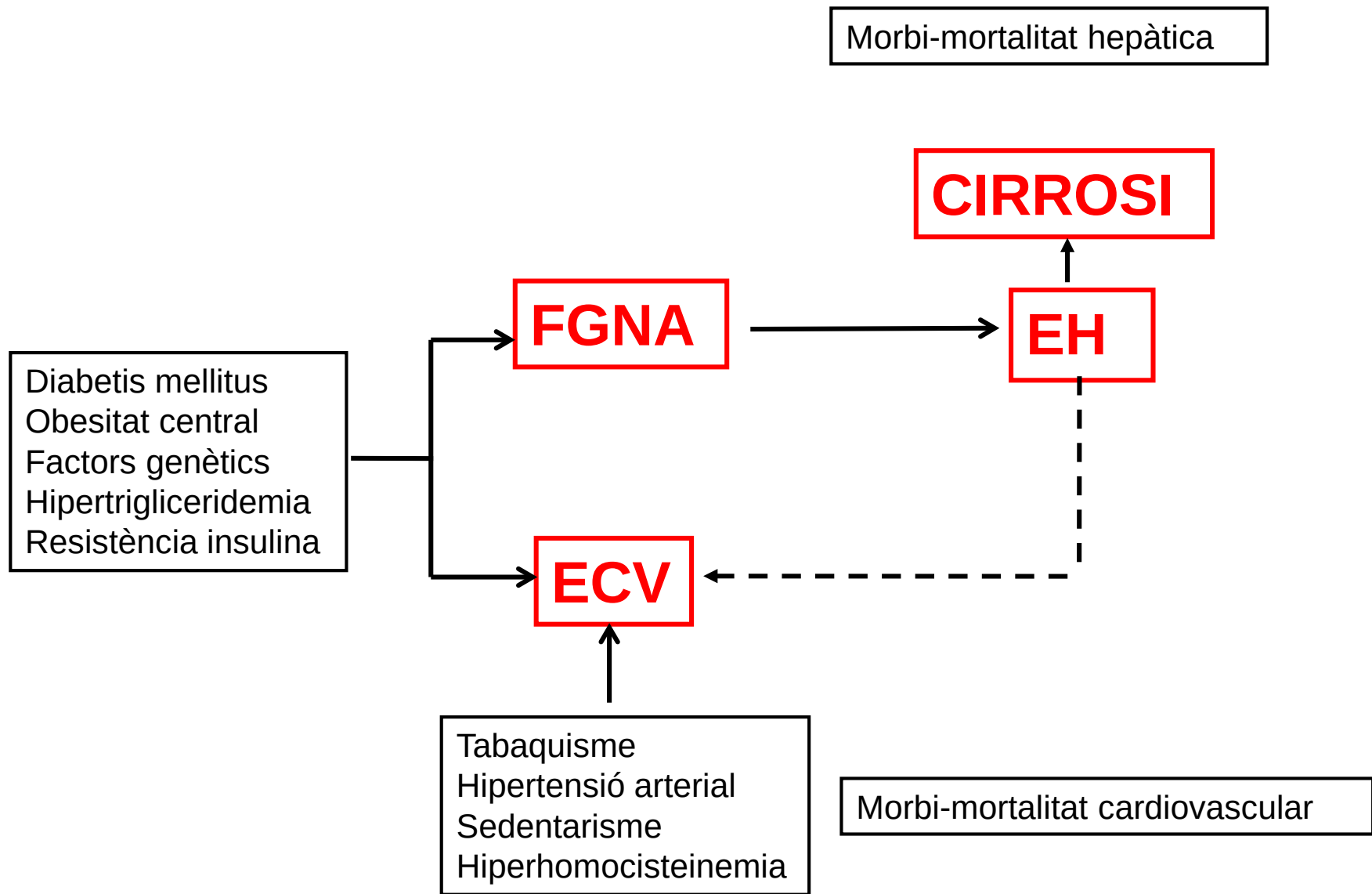
Evolució de FGNA

Histological progression of NAFLD in paired biopsies

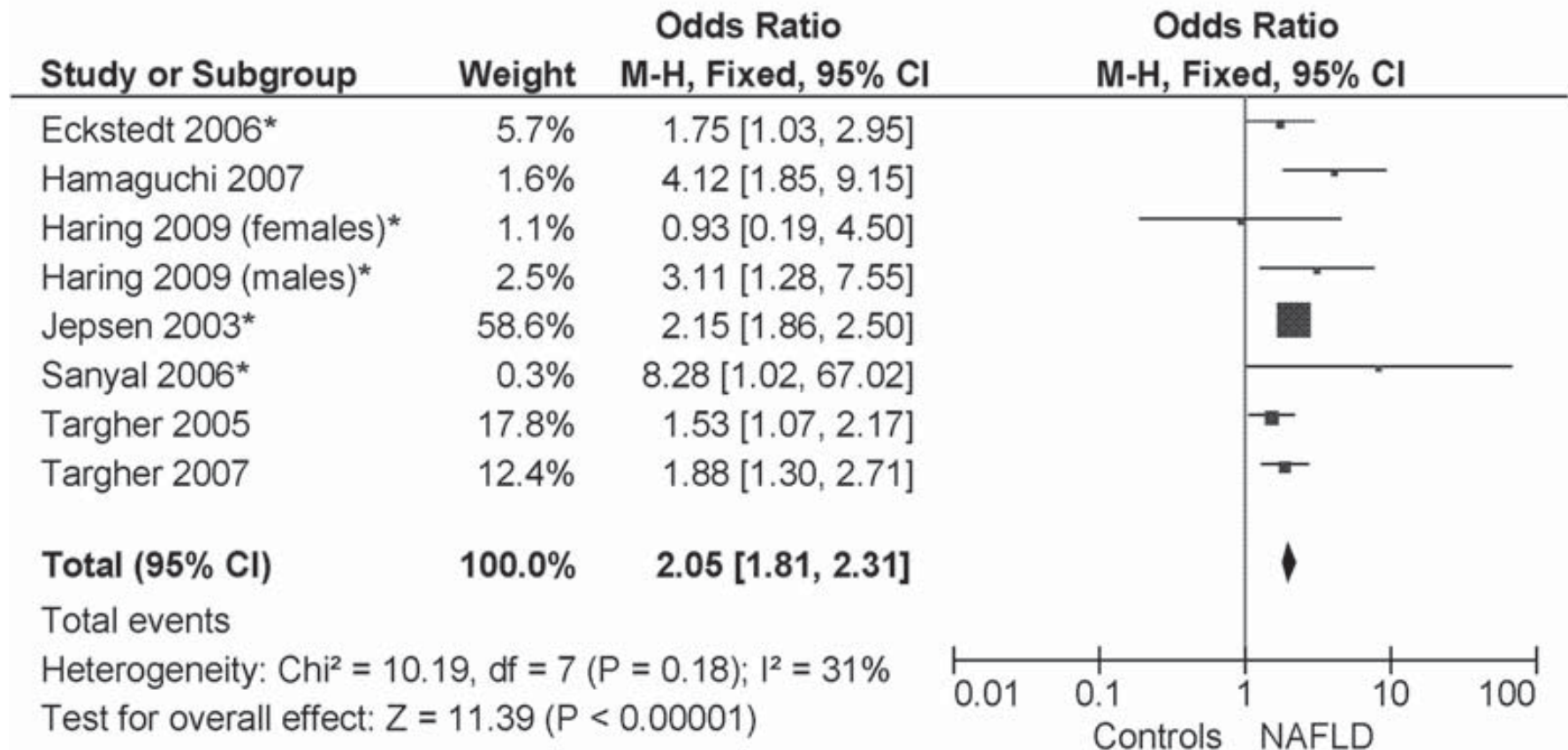


FGNA: Historia natural

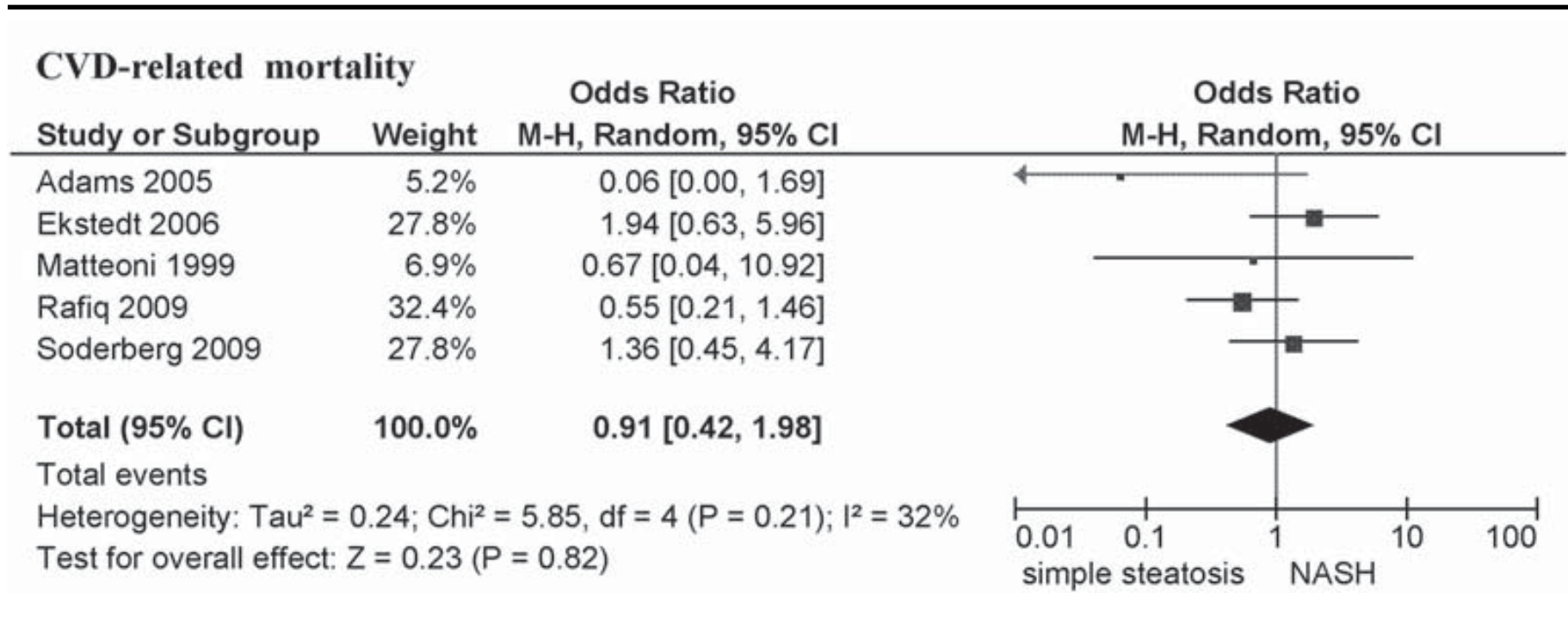




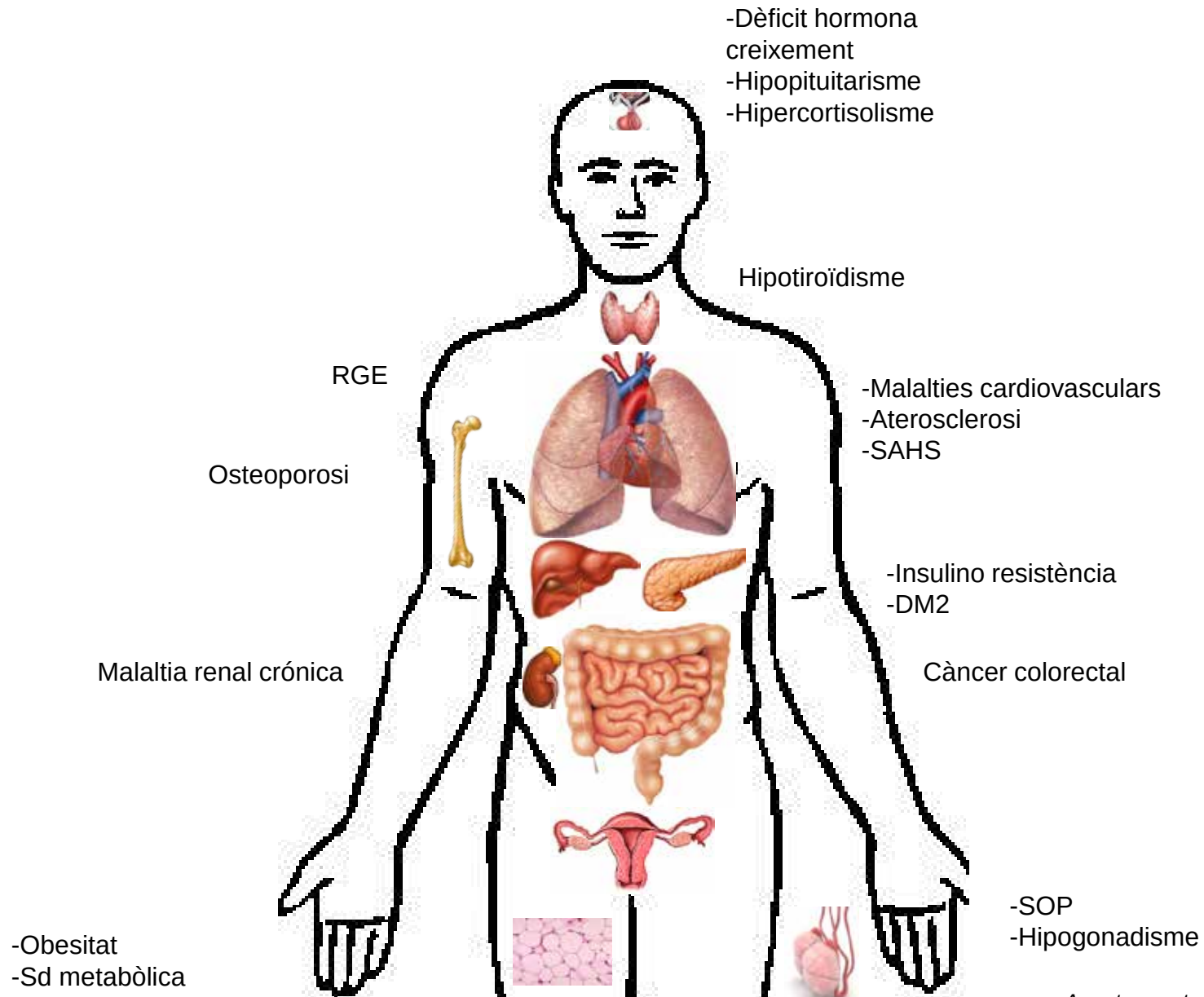
FGNA i malaltia cardiovascular



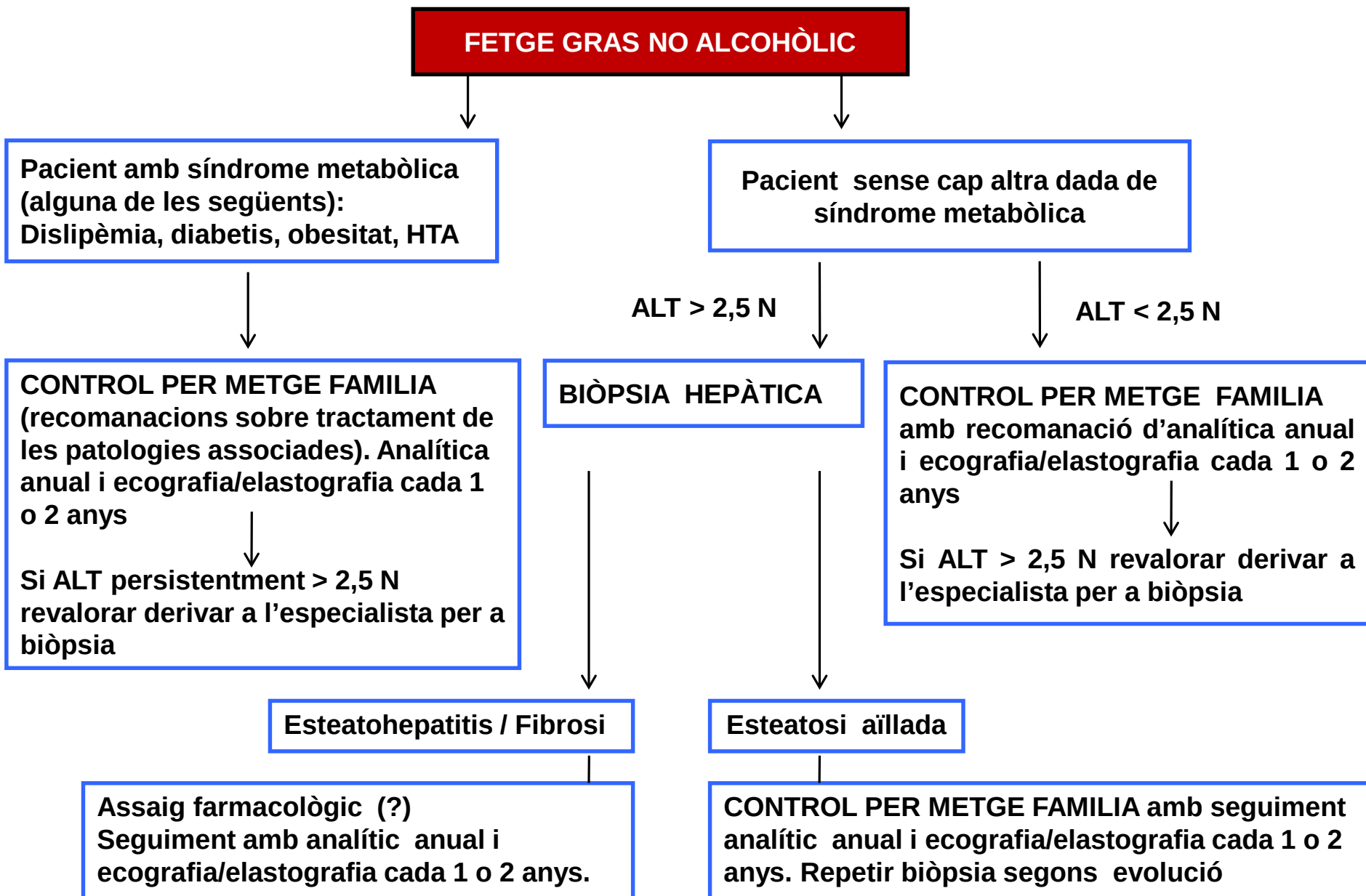
FGNA i mortalitat cardiovascular



FGNA i malalties associades



Actitud i seguiment davant un malalt amb FGNA



A photograph of a modern building with a dark, textured base and large glass windows. The building is set against a clear blue sky. The text "L'Acadèmia" and a crest are visible on the dark base. The text "Moltes gràcies" is overlaid in large white letters.

L'Acadèmia

Moltes gràcies

lcaballeria.bnm.ics@gencat.cat

Marcadors serològics de fibrosi en el FGNA

Test	Marcadors	Objectiu
OWL Liver Test	Perfil metabòlic (lípid)	Distinció entre FGNA i EHNA
CK-18	Fragments de citoqueratina	Distinció entre FGNA i EHNA
EFL score	AH, TIMP-1, P3NP	Distinció fibrosi
NAFLD Fibrosis Score	Edat, IMC, glicèmia, plaquetes, albúmina i quocient AST/ALT	Distinció fibrosi

Enhanced liver fibrosis (ELF)

	Any Fibrosis	Moderate Fibrosis	Severe Fibrosis
Simple	0.79 (0.69–0.88)	0.86 (0.78–0.94)	0.89 (0.81–0.97)
ELF	0.82 (0.73–0.90)	0.90 (0.84–0.96)	0.93 (0.88–0.98)
Simple + ELF	0.84 (0.76–0.92)	0.93 (0.88–0.99)	0.98 (0.96–1)

