

22 - 23
SETTEMBRE 2023

MEDICINA
INTERNA 2.0:

la quiete dopo
la tempesta?

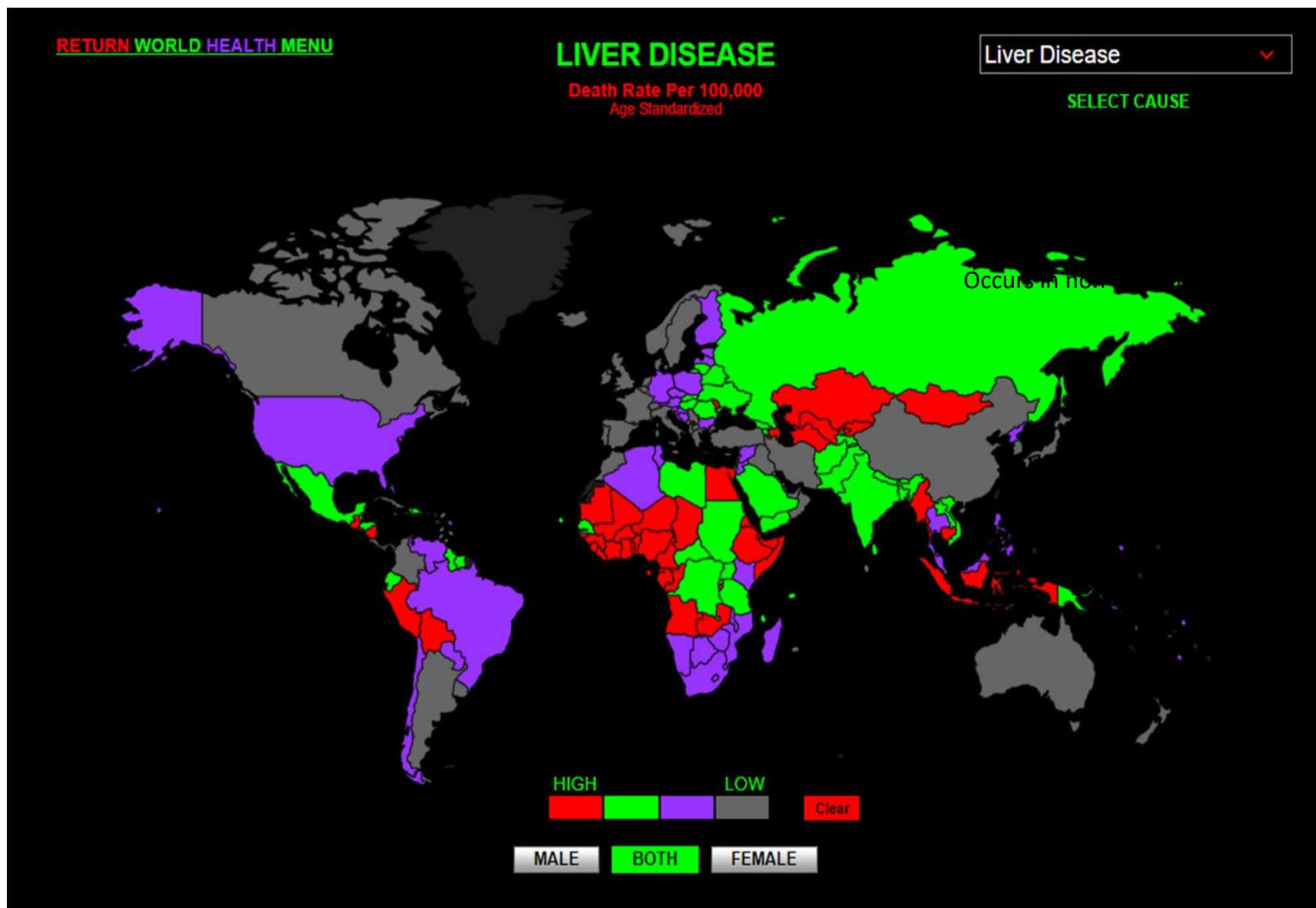
FONDAZIONE SAN RAFFAELE || CEGLIE MESSAPICA (BR)

Responsabile Scientifico: Emanuela Ciraci
Segreteria Scientifica: Alessia D'Introno, Valeria Rollo

Diagnostica in epatologia...solo non invasiva?

Dr.ssa Emanuela Amadei
Presidente @SIEMC

L'epatopatia cronica è un problema diffuso in tutto il mondo.



EZIOLOGIA

VIRALI(HCV,HBV,HBV+HDV,HEV,HIV)

NAFLD/NASH

ALCOLICHE

AUTOIMMUNI/COLESTATICHE(AIH I e II,CBP,CSP, Sindromi da Overlap)

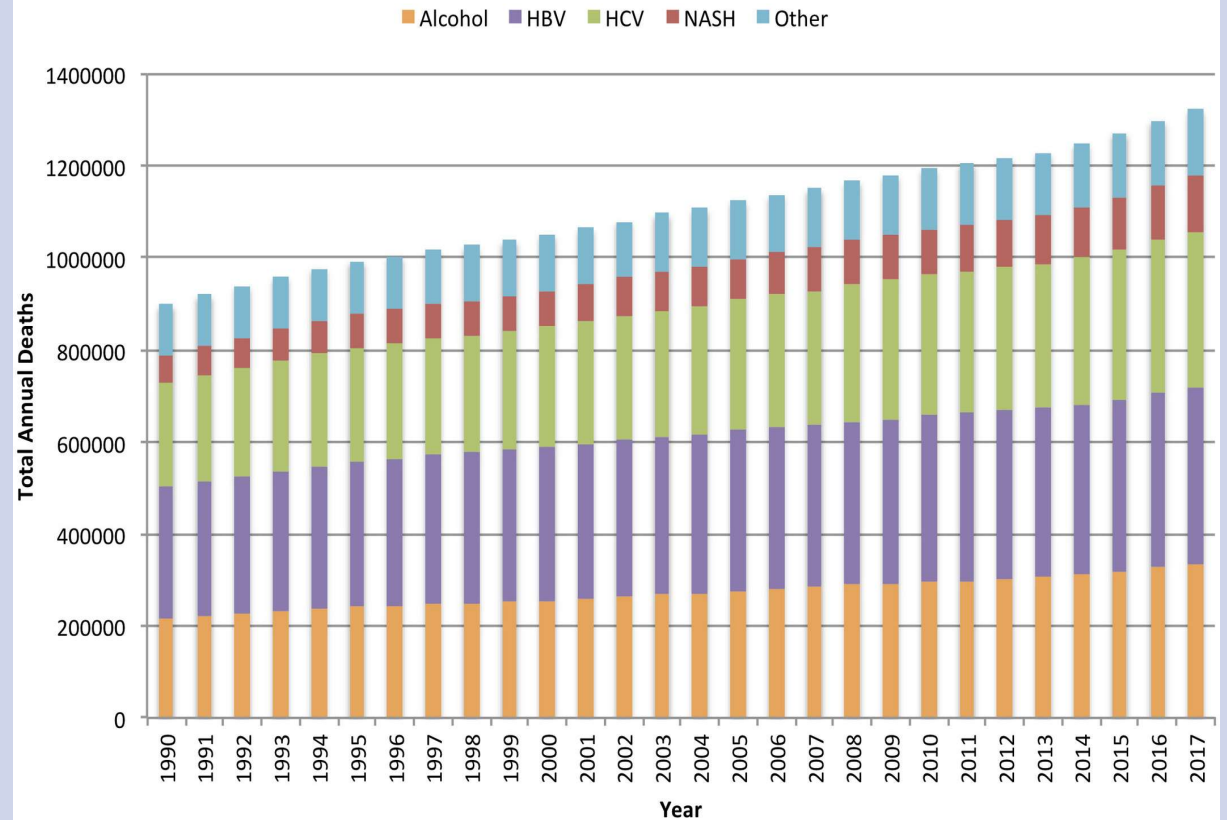
DA FARMACI(Emocromatosi,Morbo di Wilson)

DA ACCUMULO

CONGENITE(feficit di alfa 1 anti tripsina)

GRANULOMATOSICHE





Total Annual Deaths from Cirrhosis, by Etiology



Clinical Liver Disease, Volume: 17, Issue: 5, Pages: 365-370, First published: 04 June 2021, DOI: (10.1002/cld.1061)

Nel 2030 2.7 miliardi di persone sovrappeso/obese nel mondo

La biopsia è lo standard di riferimento per l'identificazione della fibrosi , ma è associata a numerose limitazioni:¹⁻⁵

	SOGGETTIVO	Analizza solo 1/50.000 del fegato e l'interpretazione può differire tra i patologi, pertanto le biopsie seriali possono fornire risultati incoerenti ^{1-3,5}
	COSTI	Procedura costosa ⁴
	EVENTI AVVERSI	Procedura invasiva con rischio di complicanze rare ma potenzialmente letali((grave emorragia nello 0,6% dei casi e mortalità fino allo 0,1%), non ideale per il monitoraggio dei pz nel tempo ^{1 5 6}
	RILUTTANZA DEL PAZIENTE	Preoccupazioni del paziente relative alla natura invasiva della biopsia, nonché al potenziale di dolore, disagio e complicanze ^{5 6}

1. EASL. *J Hepatol* 2015;63:237–264; 2. Rockey DC et al. *Hepatology* 2009;49(3):1017–44; 3. Sumida Y et al *World J Gastroenterol* 2014;20(2):475 – 485; 4. Diehl AM et al. *N Engl J Med* 2017;23;377(21):2063–2072; 5. Anstee QM et al. *Hepatology* 2019; doi: 10.1002/hep.30842; 6. Leoni S et al. *World J Gastroenterol* 2018; 24(30):3361–3373.

I test non invasivi (NIT) offrono modi alternativi per determinare il grado di fibrosi

Sono riproducibili, ampiamente disponibili e relativamente a basso costo¹⁻⁴



MONITORAGGIO

Modo semplice e sicuro per supportare il monitoraggio della malattia nel tempo¹



CONVENIENTE

Può essere conveniente rispetto alla biopsia¹



VALUTARE LA FIBROSI

Valutare il livello – ad es. assenza o presenza – di fibrosi²



MAGGIORE IDENTIFICAZIONE E DELLA F-A

L'uso sequenziale di NIT può aumentare il numero di pazienti identificati con fibrosi avanzata³

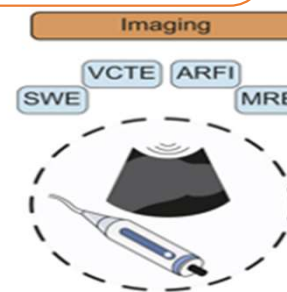
1. Tapper EB et al. *Am J Gastroenterol* 2015; doi: 10.1038/ajg.2015.241; 2. Lucero C et al. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(1):33–40; 3. Srivastava A et al. *J Hepatol* 2019;71(2):371–378; 4. Anstee QM et al. *Hepatology* 2019; doi: 10.1002/hep.30842.

I test non invasivi sono stati un'area di ricerca intensiva negli ultimi decenni con un impatto importante sulla pratica dell'epatologia

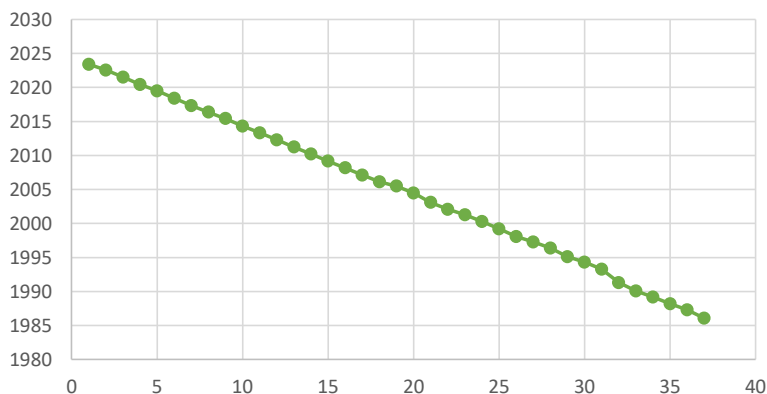
Si basano

- sulla quantificazione dei biomarcatori
- sulla misurazione della rigidità epatica, utilizzando tecniche di elastografia basate su ultrasuoni o risonanza magnetica

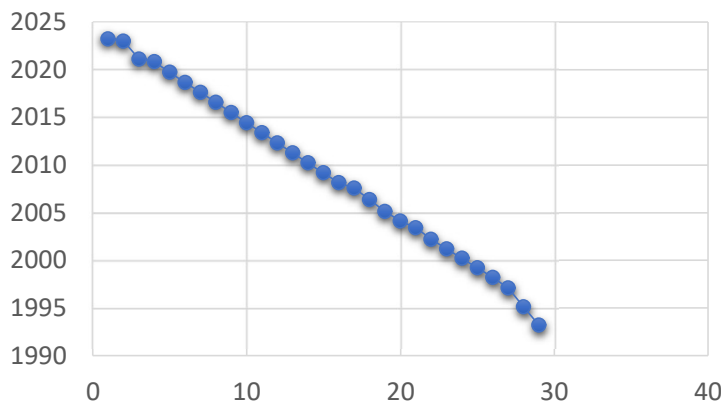
Combinare quando possibile > valutare la discordanza > considerare la biopsia epatica



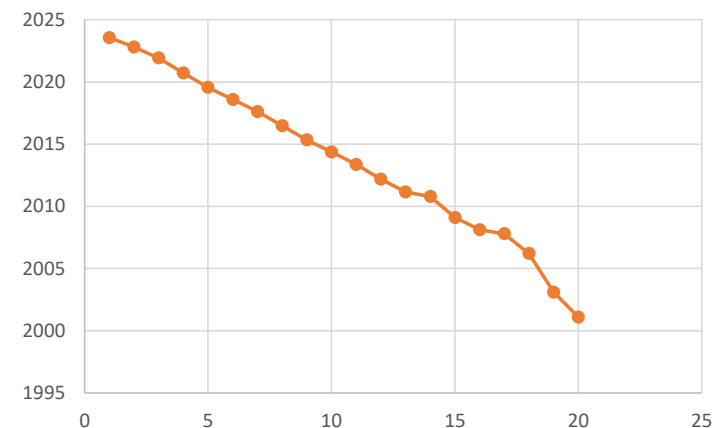
Fibrosis biomarkers panels Year,Count
569 results



Liver elastography Year,Count
6809 results



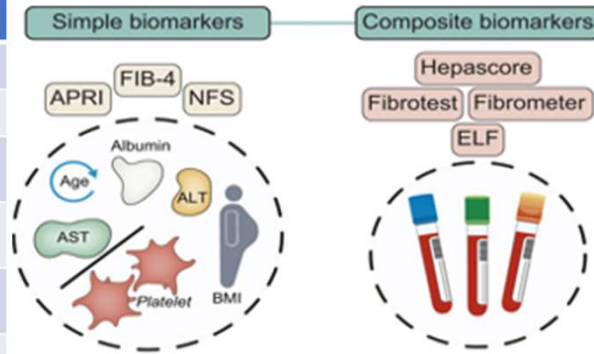
Liver MR elastography



- Più accurata dell'elastografia ecografica
- Meno influenzata dall'obesità,
- Ma costosa con disponibilità limitata.

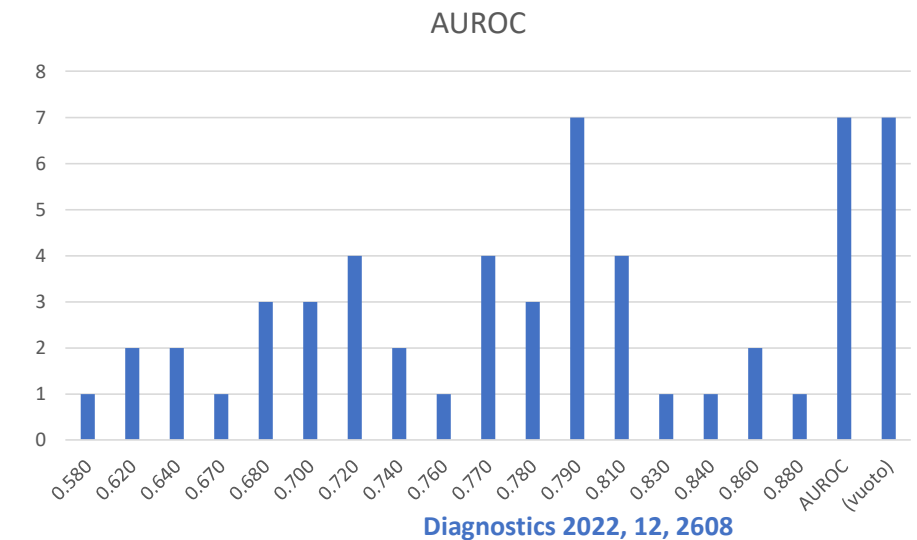
Quantificazione dei biomarcatori

Test	Description
Indirect fibrosis biomarker panels	
AST:ALT ratio (AAR)	AST (IU/L)/ALT (IU/L)
AST-to-platelet ratio index (APRI)	(AST (IU/L)/(ULN))/platelet count (x109 /L) x 100
BARD score	Weighted sum of BMI >=28 = 1 point, AST/ALT ratio >=0.8 = 2 points, T2DM = 1
Fibrosis-4 index	Age x AST (IU/L)/platelet count (x109 /L) x O ALT (IU/L)
NAFLD fibrosis score	-1.675 + 0.037 x age (years) + 0.094 x BMI (kg/m2) + 1.13 x IFG or T2DM (yes = 1, no = 0) + 0.99 x AST/ALT ratio - 0.013 x platelet count (x109 /L) - 0.66 x albumin (g/dl)



Test	Description
Direct fibrosis biomarker panels	
ELF	$ELF = -7.412 + (\ln(HA)*0.681) + (\ln(PIIINP)*0.775) + (\ln(TIMP1)*0.494)$
FibroTest	Patented algorithm combining total bilirubin, GGT, a2-macroglobulin, apolipoprotein A1, and haptoglobin, corrected for age and gender
FibroMeter NAFLD	Patented algorithm combining age, body weight, glucose, AST, ALT, ferritin and platelet count
Hepascore	Algorithm containing age, gender, a2-macroglobulin, hyaluronic acid and bilirubin
ADAPT	$ADAPT = \exp(\log_{10}((age \times PRO-C3)/O(platelet \ count))) + T2DM$
FIB C3	$FIB C3 = -5.939 + (0.053*age) + (0.076*BMI) + (1.614*T2DM) - (0.009*platelet \ count) + (0.071*PRO-C3)$
ABC3D	Age >50 = 1 point, BMI >30 = 1 point, platelet count 15.5 = 1 point, T2DM = 2 points

Source	Sensitivity	Specificity	AUROC
NAFLD Fibrosis Score			
Balakrishnan et al.	81.1%	66.1%	0.790
Balakrishnan et al.	32.4%	95.2%	0.790
Bril et al.	91%	40%	0.640
Bril et al.	68%	55%	0.640
Caussy et al.	90%	59%	0.840
Harrison et al.	71%	48%	0.580
Marella et al.	57%	84%	0.810
Singh et al.	63.7%	70%	0.720
Singh et al.	94.6%	16.9%	0.720
UdeIsman et al.	85%	38%	0.720
UdeIsman et al.	40%	85%	0.720
Fibrosis-4 Index			
Balakrishnan et al.	56.8%	77.4%	0.770
Balakrishnan et al.	40.5%	100%	0.770
Bril et al.	33%	99%	0.780
Bril et al.	68%	75%	0.780
Caussy et al.	90%	39%	0.780
Harrison et al.	69%	64%	0.670
Marella et al.	29%	98%	0.880
Nielsen et al.	87%	59%	0.790
Singh et al.	44.1%	93%	0.770
Singh et al.	72.6%	64.4%	0.770
UdeIsman et al.	58%	86%	0.790
UdeIsman et al.	21%	99%	0.790
AST to Platelet Ratio Index			
Balakrishnan et al.	48.7%	88.7%	0.700
Bril et al.	31%	99%	0.860
Bril et al.	84%	75%	0.750
Marella et al.	14%	98%	0.830
Nielsen et al.	79%	51%	0.680
Singh et al.	16.5%	97.4%	0.740
Singh et al.	27.9%	94.7%	0.740
UdeIsman et al.	24%	99%	0.810
BARD Score			
Balakrishnan et al.	75.7%	59.7%	0.760
Enhanced Liver Fibrosis Test			
Harrison et al.	67%	63%	0.680
Younossi et al.	57.5%	88.9%	0.810
Younossi et al.	19.5%	99.1%	0.810
Younossi et al.	58.2%	84.1%	0.790
Younossi et al.	17.7%	99.5%	0.790
FibroTest			
Bril et al.	17.0%	98.0%	0.700
Bril et al.	64.0%	74.0%	0.700
AST/ALT Ratio			
Nielsen et al.	63%	64%	0.680
Singh et al.	27.4%	84.2%	0.620
Singh et al. [34]	60.7%	53.3%	0.620





Liver Stiffness: misurazione

PIU' RIGIDITA' = PIU' VELOCITA'

SWE
Impulso che determina
propagazione di
onda elastica

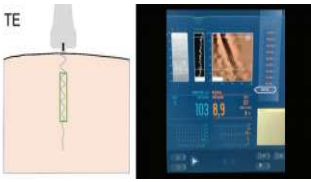
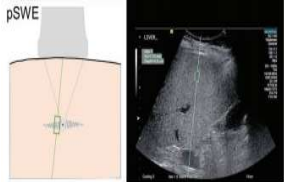
External
mechanical piston

Internal Acoustic
Radiation Force
(ARFI)

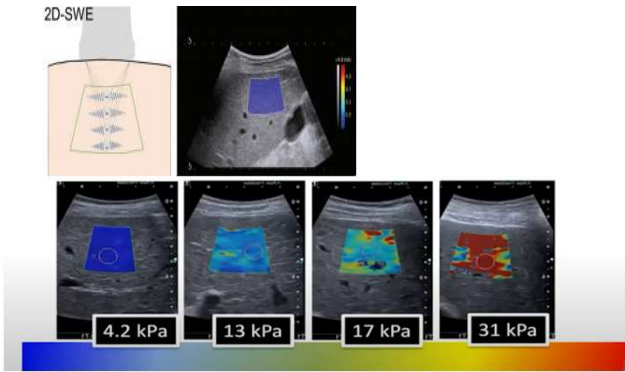
1D
No SW
Propagation Image

2D
SW Propagation
Image

Point SW
elastography



Transient
elastography





L'ELASTOSONOGRAFIA MISURA LA STIFFNESS



NON MISURA LA FIBROSI

Journal of Hepatology 2019 vol. 70 | 545–547

Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement-Radiol 2020

Il paziente deve digiunare per minimo 4 ore prima dell'esame.

L'esame deve essere eseguito con il paziente in posizione supina o leggermente laterale sinistra con il braccio sollevato sopra la testa per aumentare lo spazio intercostale. Respiro possibilmente neutrale

Le misurazioni dovrebbero essere effettuate attraverso un approccio intercostale nella posizione della migliore finestra acustica.(V-VIII o VII S)

Misurazioni : la posizione ottimale è minimo di 1–2 cm e un massimo di 6 cm sotto la capsula epatica onde evitare artefatti da riverbero


Valore mediano: per P-SWE 10 misurazioni di qualità; per 2D SWE 5 misurazioni. Il criterio di affidabilità più importante è un IQR/M del<30%

Evitare i grandi vasi sanguigni, i dotti biliari e le masse.



E' richiesto il rispetto di un protocollo rigoroso

Good US= good elastography examination



SWE training minimo per operatori con + di 300 esami ecografici (WFUMB 2018)

La fattibilità e l'affidabilità dell'elastografia epatica dipendono da

Fattori correlati al fegato

- La quantità di fibrosi e la sua distribuzione
- Fattori di confusione (infiammazione, colestasi, congestione...)
- Differenze inter-eziologia e intra-eziologia (difficoltà nella definizione di valori specifici di elastografia)

Fattori correlati al paziente

- Stretto spazio intercostale
- Ascite
- Capacità di tenere l'apnea
- Distanza capsula dalla cute
- Circonferenza della vita (≥ 102 cm) e Alto BMI (≥ 30)

Author, Journal Year	Nb Patients	Liver Disease	Reliability or Applicability (%)
Bota , UMB 2015 *	127	CLD	99.2
Poynard, PLoSOne 2016 *	2251	CLD	89.6
Yoon, JUM 2014	454	CLD	83.7
Cassinotto, J Hepatol 2014	349	CLD	89.6
Cassinotto, Hepatol 2016	291	NASH	79.7
Elkrief, Radiol 2014	77	Cirrhosis	83

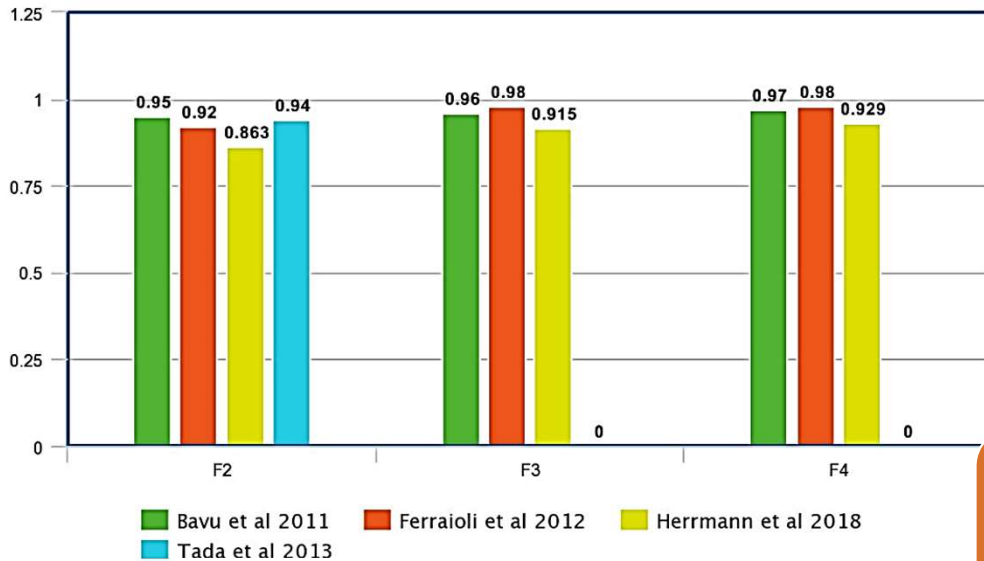
* No biopsy performed

Misurazioni SWE
Affidabilità e applicabilità

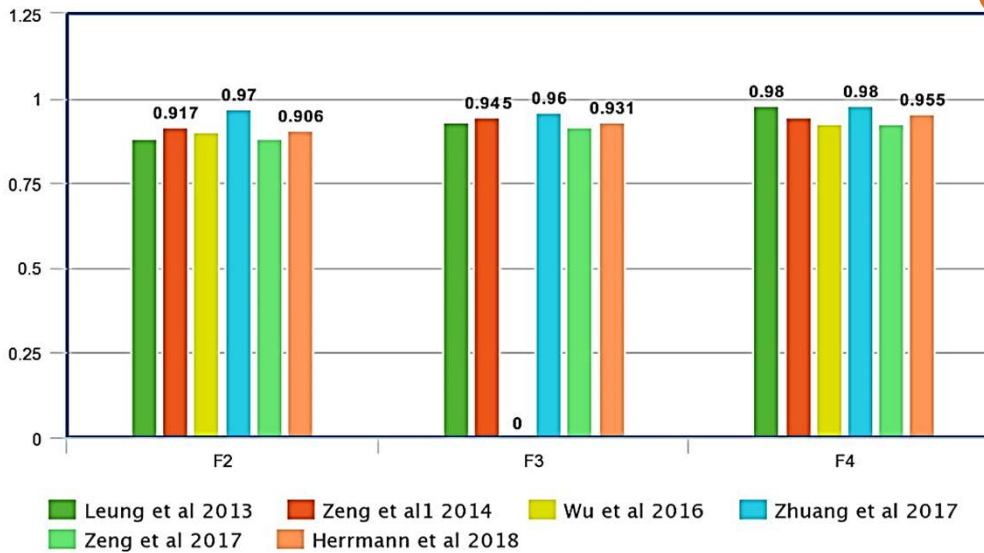
Author, Journal Year	Nb Meas.	Nb Op.	Nb Sess.	Nb Subj.	Intra-Op ICC	Inter-Session ICC	Inter-Operator ICC
Ferraioli, EJR 2012	10	2	2	42 healthy	Expert: 0.95 Novice: 0.93	Expert: 0.84 Novice: 0.65	0.88
Hudson, UMB 2013	5	2	2	15 healthy Segt 6	Op1: 0.91 Op2: 0.92	Op1: 0.63 Op2: 0.84	0.83
Yoon, JUM 2014	15	1	2	454 patients	2 meas: 0.93 6 meas: 0.96	0.95 Fatty liver: 0.83 CLD: 0.88 Cirrhosis: 0.96	
Cassinotto, Dig Liver Dis 2015	5	2	1	401 cirrhotic patients	Liver: 0.95 Spleen: 0.96	N/A	Liver: 0.94 Spleen: 0.87
Thiele, EJU 2016	5	1	1	142	0.95	N/A	N/A

SWE r-t
Riproducibilità

Diagnostic performance of shear wave elastography for significant fibrosis ($F \geq 2$), advanced fibrosis ($F \geq 3$) and cirrhosis(F4) in patients with chronic hepatitis C

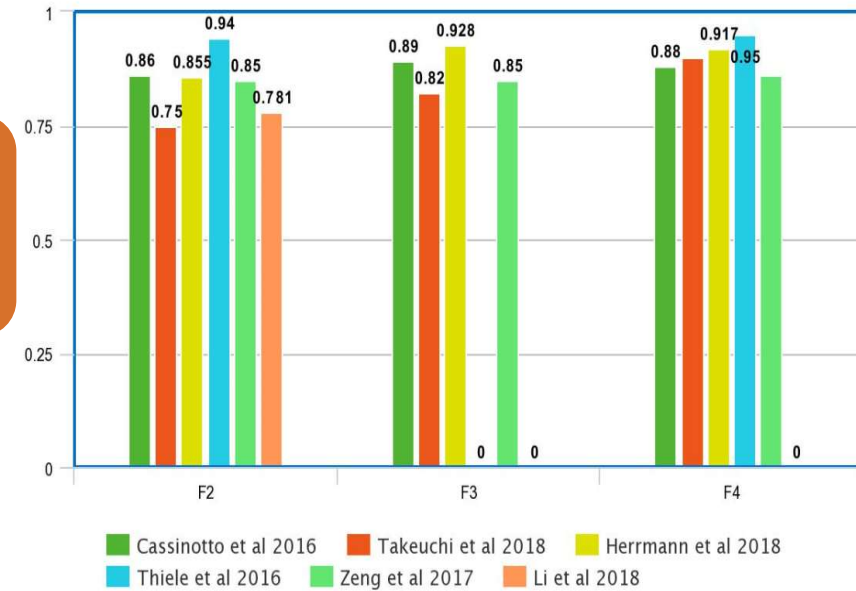


Diagnostic performance of shear wave elastography for significant fibrosis ($F \geq 2$), advanced fibrosis ($F \geq 3$) and cirrhosis (F4) in patients with chronic hepatitis B



La stiffness diminuisce dopo la risposta virologica/trattamento antivirale ma non cambiamenti nella sorveglianza

Diagnostic performance of shear wave elastography for significant fibrosis ($F \geq 2$), advanced fibrosis ($F \geq 3$) and cirrhosis (F4) in patients with non-viral liver diseases



Prestare attenzione nell'interpretazione dei risultati in pazienti con grave steatosi e obesità.

Da quando l'Elastografia ecografica è disponibile molti studi hanno dimostrato come può essere utilizzata per prevedere l'ipertensione portale (CSPH: rischio di scompenso e morte) con sensibilità diagnostica, specificità, accuratezza soddisfacenti.

Basic characteristics and diagnostic efficacy of LSM in assessing portal hypertension.

First Author	Year	Country	Type of Study	Number of Patients	Disease	Diagnostic Method	Sensitivity	Specificity	Accuracy	AUC	Optimal Cut-Off Value	Correlation Coefficient
Laure Elkrief [22]	2021	Switzerland, France, Spain	Retrospective	273 patients	Compensated liver cirrhosis	TE-LSM	0.94	0.97	0.84	0.93	20 kPa for best sensitivity and 10 kPa for best specificity	NA
Benjamin L. Schneider [23]	2020	USA, Canada	Prospective	550 patients	Pediatric cholestatic liver disease	TE-LSM	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alexandra Souhami [24]	2020	France	Retrospective	140 patients	Liver cirrhosis	TE-LSM	NA	NA	NA	0.83 for CSPH	13.6 kPa (rule-out); 21 kPa (rule-in)	0.75
Horia Stefanescu [25]	2020	Romania	Prospective	127 patients	Chronic liver disease	2D-SWE (LSM)	0.95 with cut-off value of 9 kPa	0.95 with cut-off value of 13 kPa	0.845 with cut-off value of 11.3 kPa	NA	13.6 kPa	NA
Jinzheng Song [27]	2020	China	Systematic review and meta-analysis	9 studies, 679 patients	Chronic liver disease	TE-LSM	0.89 for CSPH; 0.88 for SPH	0.71 for CSPH; 0.74 for SPH	NA	NA	21.8 kPa for CSPH; 29.1 kPa for SPH	NA
Jinzheng Song [30]	2018	China	Systematic review and meta-analysis	11 studies, 910 patients	Chronic viral liver disease	TE-LSM	0.96 with cut-off value of 13.6 kPa; 0.85 with cut-off value of 18 kPa; 0.74 when cut-off value of 22 kPa	0.60 with cut-off value of 13.6 kPa; 0.80 with cut-off value of 18 kPa; 0.94 when cut-off value of 22 kPa	NA	NA	17.6 kPa	NA
Hee Mang Yoon [32]	2017	Korea	Retrospective	32 patients	Chronic liver disease	SWE (LSM)	0.875	0.84	NA	0.915	18.4 kPa	NA
Romanas Zykus [33]	2015	Lithuania	Prospective	107 patients	Chronic liver disease	TE-SSM	0.88 for CSPH; 0.828 for SPH	0.875 for CSPH; 0.800 for SPH	0.887 for CSPH; 0.831 for SPH	NA	47.6 kPa for CSPH; 50.7 kPa for SPH	NA
Antonio Colecchia [34]	2012	Italy	Prospective	100 patients	HCV related liver cirrhosis	TE-LSM	0.954 for CSPH; 0.981 for SPH	0.686 for CSPH; 0.630 for SPH	NA	NA	16 kPa for CSPH; 16.4 kPa for SPH	NA
D Attia [35]	2015	Germany	Cross-sectional	94 patients	Progressive chronic liver disease	LSM	0.97 for CSPH; 0.93 for SPH	0.89 for CSPH; 0.73 for SPH	NA	0.929 for CSPH; 0.872 for SPH	2.17 m/s for CSPH; 2.54 m/s for SPH	NA

First Author	Year	Country	Type of Study	Number of Patients	Disease	Diagnostic Method	Sensitivity	Specificity	Accuracy	AUC	Optimal Cut-Off Value	Correlation Coefficient
Bogdan Procopet [36]	2015	Spain, Canada	Prospective	88 patients	Compensated liver cirrhosis	2D-SWE (LSM)	0.808	0.821	NA	0.858	17 kPa	NA
Chul Min Lee [37]	2016	Korea	Retrospective	47 patients	Liver cirrhosis resulting from alcohol, HBV, HCV, etc.	SWE (LSM)	0.74	0.83	NA	0.75	19.7 kPa	0.516
Philipp Schwabl [38]	2015	Austria	Retrospective	278 patients	Chronic liver disease	TE-LSM	0.936	0.87	0.889	0.957	16.1 kPa	0.836
Elba Llop [39]	2017	Spain	Retrospective	442 patients	Compensated advanced chronic liver disease	TE-LSM	NA	NA	0.714	NA	28 kPa	NA
M Lemoine [40]	2008	France	Retrospective	44 patients	HCV or alcohol related liver cirrhosis	TE-LSM	0.55	0.90	NA	NA	22.0 kPa	NA
Francesco Vizzutti [41]	2007	Italy	Retrospective	61 patients	HCV related chronic liver disease	TE-LSM	0.97 for CSPH; 0.94 for SPH	NA	NA	0.99 for CSPH; 0.92 for SPH	13.6 kPa for CSPH; 17.6 kPa for SPH	0.81 for CSPH; 0.91 for SPH
M Sanchez-Conde [42]	2011	Spain	Prospective	38 patients	HIV/HCV coinfecting with chronic liver disease	TE-LSM	0.9286 for CSPH; 0.8261 for SPH	0.50 for CSPH; 0.6667 for SPH	NA	0.80 for CSPH; 0.80 for SPH	14 kPa for CSPH; 23 kPa for SPH	0.46
Thomas Reiberger [43]	2012	Austria	Prospective	794 patients	Chronic liver damage	TE-LSM	0.956	0.667	NA	0.794	8 kPa	0.799
Praveen Sharma [44]	2013	India	Prospective	270 patients	Liver cirrhosis	TE-SSM	0.91 for esophageal varices	0.72 for esophageal varices	0.86 for esophageal varices	NA	27.3 kPa	NA

LSM: liver stiffness measurement; TE: transient elastography; CSPH: clinically significant portal hypertension; SPH: severe portal hypertension; SWE: shear-wave elastography; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; AUC: area under curve.

**Il metodo più
riproducibile per
ipertensione portale è
la misurazione del
gradiente di pressione
venosa epatica (HVPG)
ma :**

- E' un metodo invasivo
- Gold standard nei pz con cirrosi virale e alcol-correlata
- Nei pz con cirrosi correlata alla NASH, sebbene un HVPG ≥ 10 mmHg rimanga fortemente associato alla presenza di segni clinici di ipertensione portale, questi segni possono essere presenti anche in una piccola percentuale di pazienti con valori di HVPG < 10 mmHg

Linee guida e trasferibilità di soglie tra diversi fornitori

EFSUMB 2017- WFUMB 2018

- I valori di cut-off per la stadiazione della fibrosi epatica sono specifici dei diversi sistemi ecografici
- Poichè utilizza il punteggio METAVIR dove è maggiore la variabilità tra vari sistemi

SRU 2020

- Le linee guida sono fatte escludendo (no malattia o malattia minima) o confermando la cACLD o CSPH , rispetto a fornire uno stadio esatto
- Tuttavia, la varianza è diminuita anche per gli sforzi fatti dalla Quantitative Image Biomarker Alliance(QIBA)

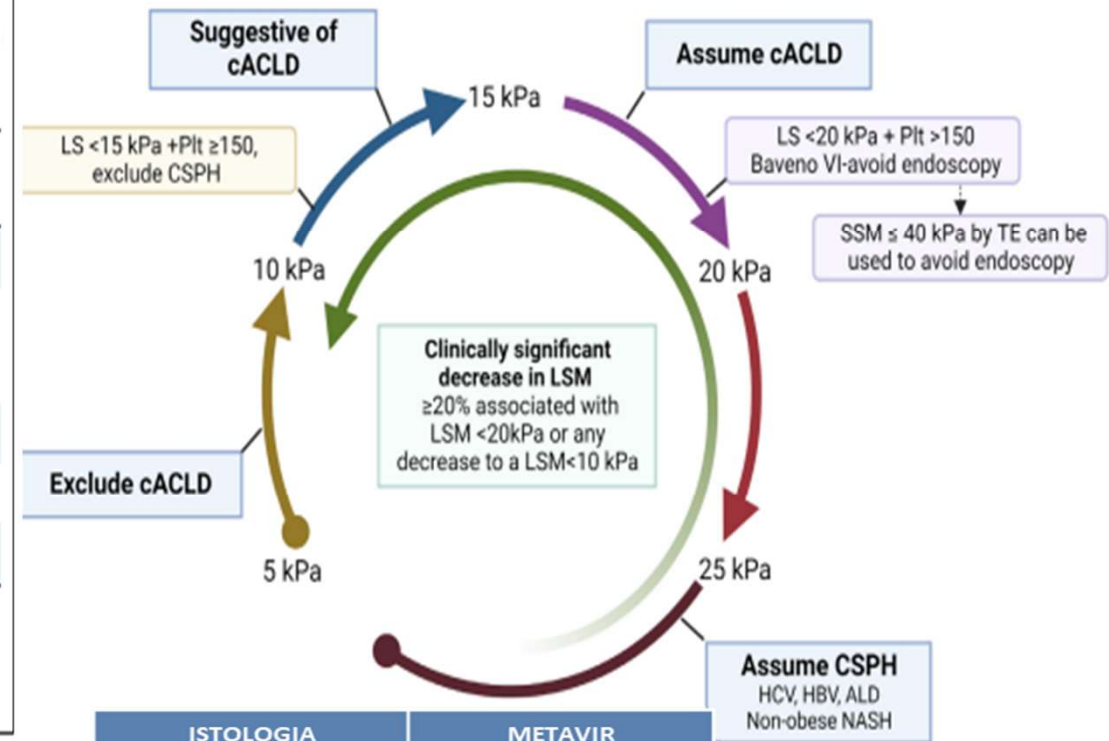
REGOLA DEL 4 SRU 2020

Recommendation for Interpretation of Liver Stiffness Values Obtained with ARFI Techniques in Patients with Viral Hepatitis and NAFLD

Liver Stiffness Value	Recommendation
≤ 5 kPa (1.3 m/sec)	High probability of being normal
< 9 kPa (1.7 m/sec)	In the absence of other known clinical signs, rules out cACLD. If there are known clinical signs, may need further test for confirmation
9–13 kPa (1.7–2.1 m/sec)	Suggestive of cACLD but need further test for confirmation
> 13 kPa (2.1 m/sec)	Rules in cACLD
> 17 kPa (2.4 m/sec)	Suggestive of CSPH

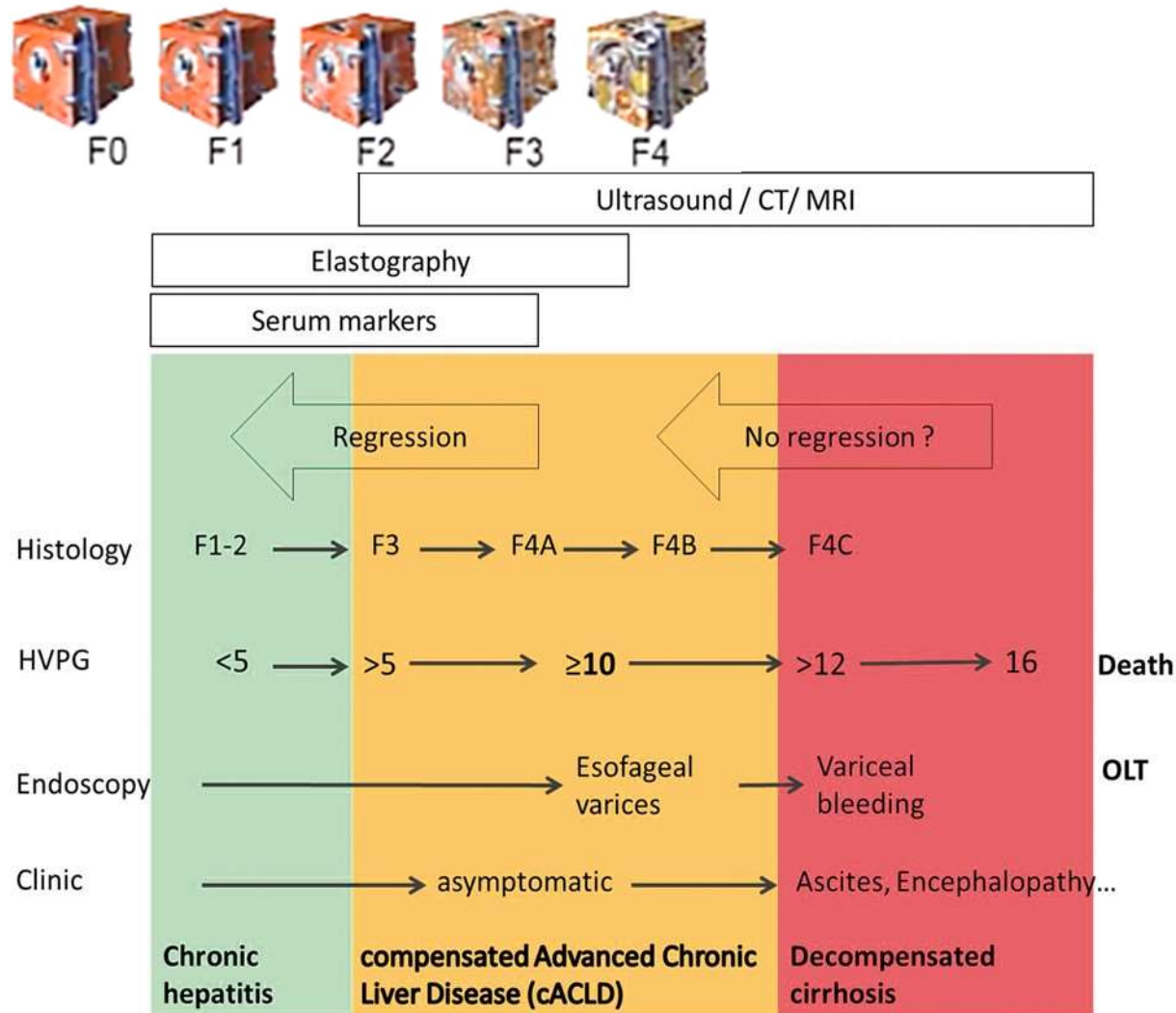
Note.—ARFI = acoustic radiation force impulse, cACLD = compensated advanced chronic liver disease, CSPH = clinically significant portal hypertension, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease.

REGOLA DEL 5 BAVENO VII



ISTOLOGIA	METAVIR
Normale	F0
Fibrosi lieve	F1
Fibrosi significativa	F2
Fibrosi severa	F3
Cirrosi	F4

Storia naturale dei test diagnostici non-invasivi nella malattia epatica cronica avanzata compensata



Periodo di tempo più appropriato per l'utilizzo di diverse tecniche al fine di massimizzare le informazioni per l'uso clinico.

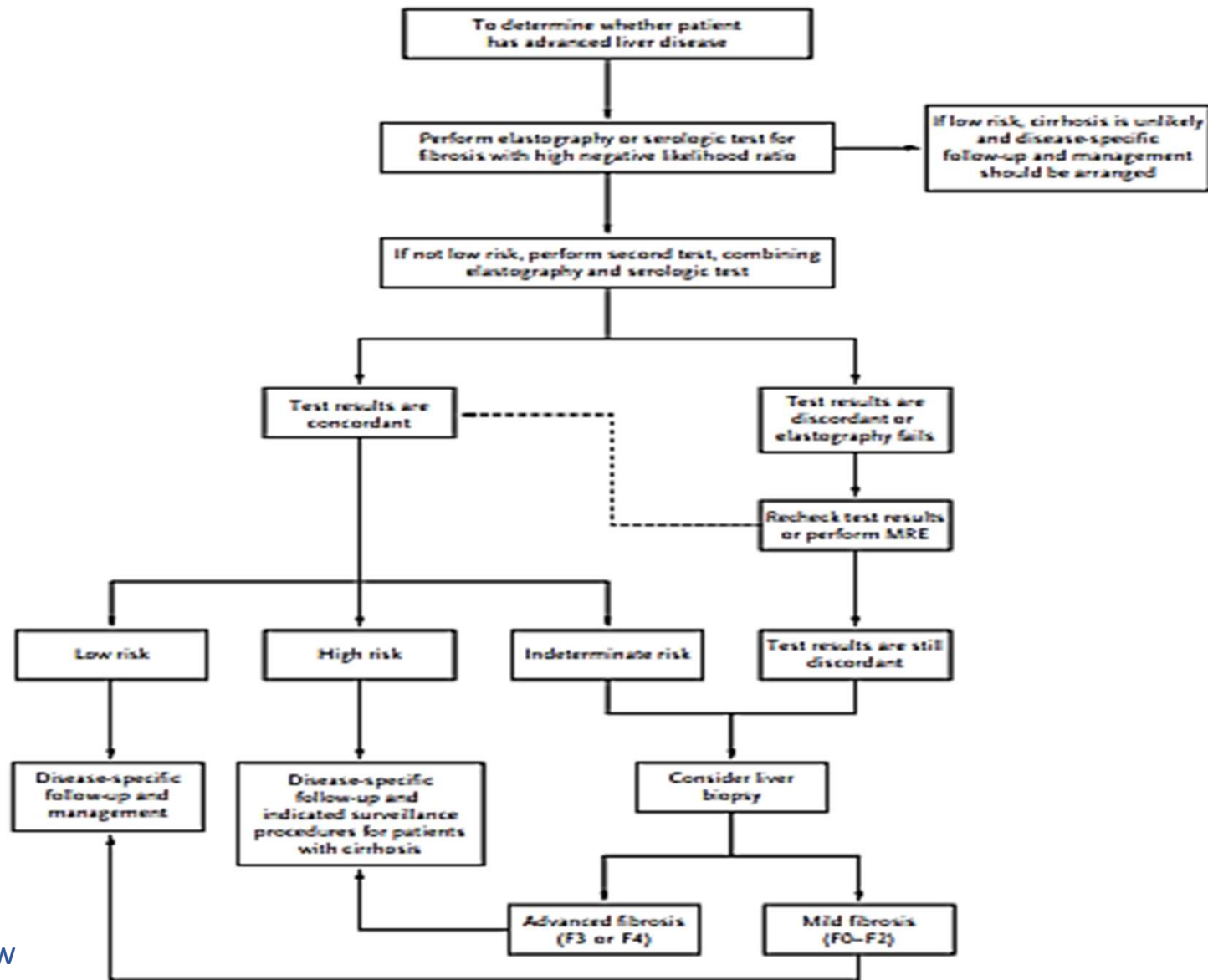
La combinazione di diversi test non invasivi può migliorare ulteriormente la quantità di informazioni e ridurre il rischio di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Un approccio strategico alla valutazione non invasiva della fibrosi epatica comporta la ricerca della concordanza tra test sierologici ed elastografici.

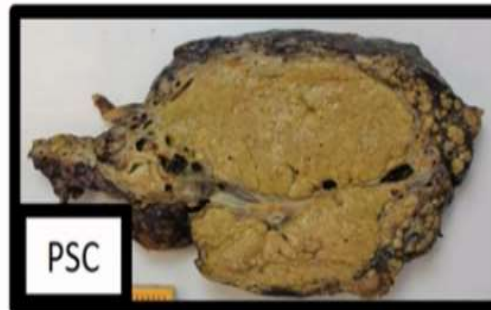
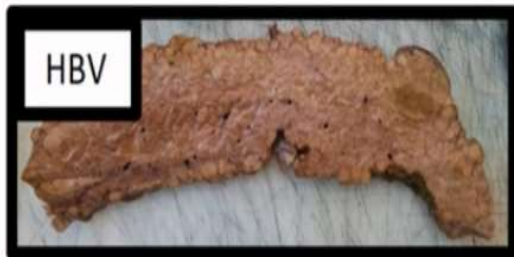
- I pazienti che non hanno la cirrosi hanno bisogno solo di un trattamento specifico della malattia (ad esempio, il trattamento dell'epatite C).
- Per i pazienti con cirrosi è indicata la sorveglianza mediante ecografia periodica, dato il rischio di cancro al fegato, e l'endoscopia, dato il rischio di varici.

Questa strategia è stata valutata più ampiamente nei pazienti con epatite C e sempre più nei pazienti con steatosi epatica non alcolica.

N Engl J Med 2017;377:756-68.Review



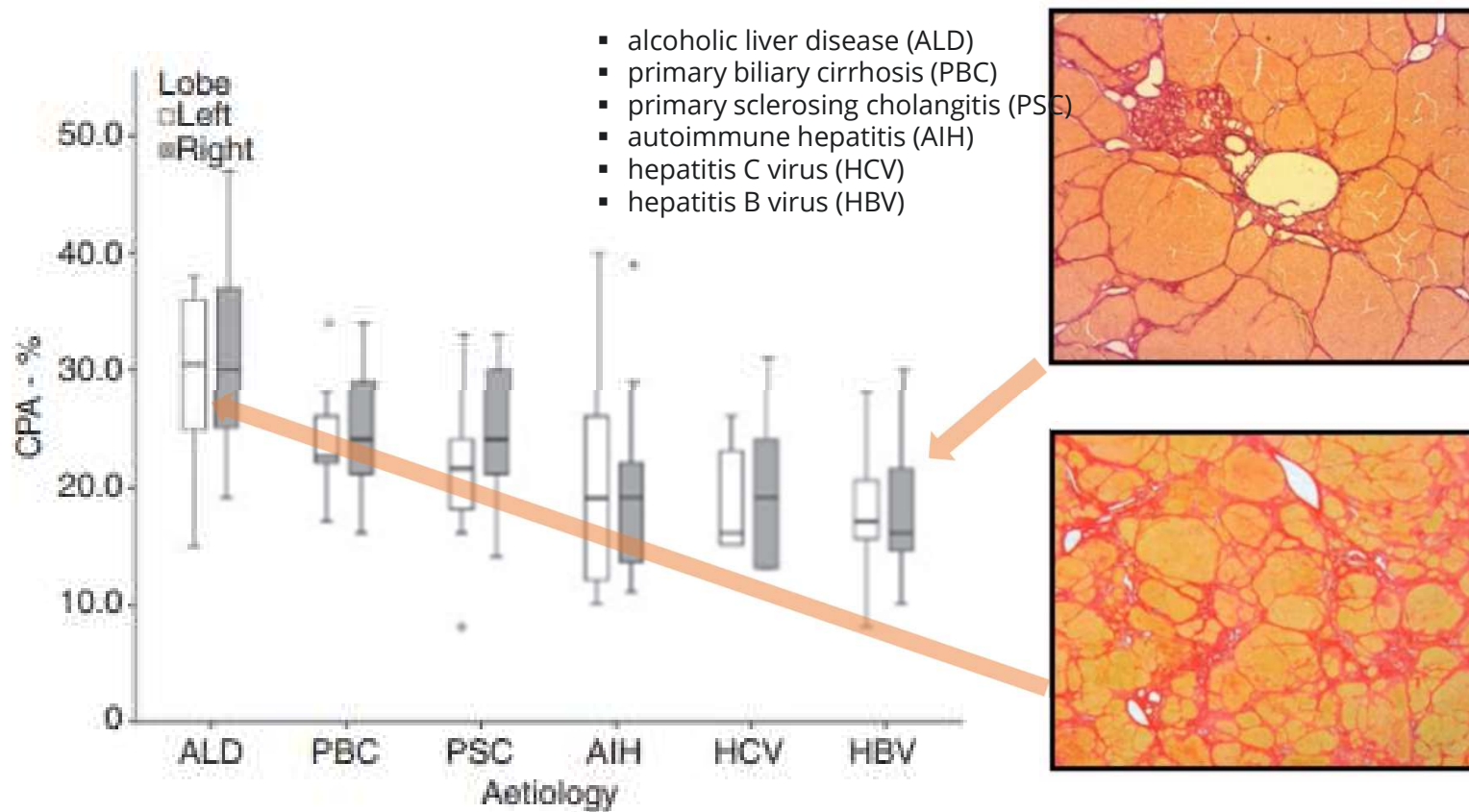
Le misurazioni della stiffness del fegato non sono sempre le stesse in termini di valori limite :ci sono differenze inter-eziologia e intra eziologia



Fibrosis distribution in explanted cirrhotic livers

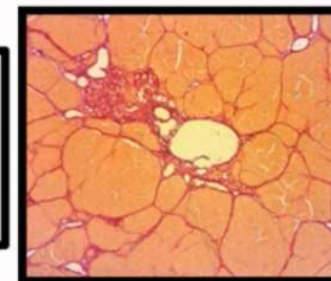
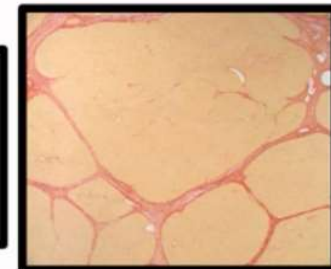
Andrew Hall,¹ Giacomo Germani,² Graziella Isgrò,² Andrew K Burroughs² & Amar P Dhillon¹
¹The Department of Cellular Pathology, UCL Medical School, Royal Free Campus, London, and ²The Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre and University Department of Surgery, UCL, Royal Free Hospital, London, UK

I fegati cirrotici espantati in pz clinicamente sovrapponibili hanno mostrato diverse CPA(collagen proportionate area) nelle diverse eziologie.



Epatiti Virali Croniche

- La malattia epatica cronica **HCV** ha una progressione più lineare nella sua storia naturale
- L'**HBV** potrebbe essere caratterizzata da:
 - Flairs di infiammazione che influenzano il valore della stiffness
 - Nelle sue fasi più avanzate la macronodularità più pronunciata dare valori di stiffness più bassi



NAFLD UNA SFIDA DIAGNOSTICA

Per il numero di persone/pz coinvolti

Problemi con disponibilità, accettabilità, costi, formazione

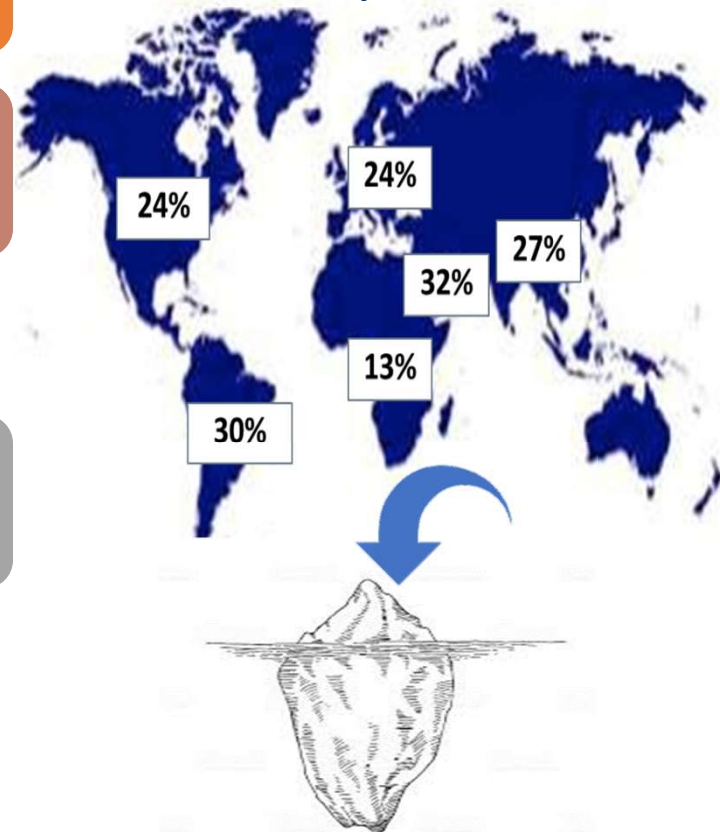
- Per la tipologia di pz (obesità)
- Continui sviluppi e rapida evoluzione di tutta la tecnologia

Validazione, standardizzazione, soglie

- Estensione della tecnica diagnostica alla popolazione pediatrica
- Follow-up



NAFLD: prevalenza

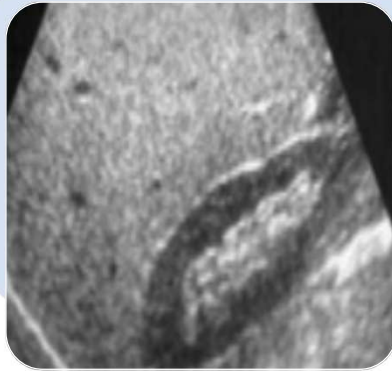


Pazienti con steatosi : possibile valutazione ecografica di:

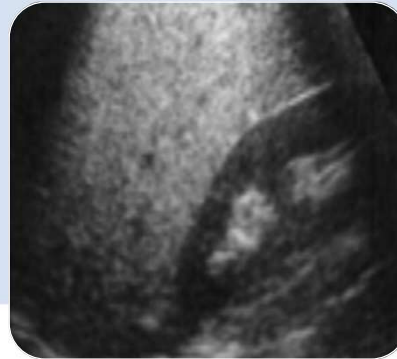
- steatosi e grado
- fibrosi e grado
- infiammazione



L'ecografia in B MODE è stata a lungo il metodo più comunemente usato nella valutazione della steatosi epatica ,ma non distingue NAFLD/NASH



GRADO I –LIEVE:
Discrepanza ecogenicità
fegato/rene dx senza
attenuazione



GRADO II-MODERATA:
Bright liver +
attenuazione in
profondità ma con
diaframma ancora
visibile



GRADO III-SEVERA:
bright liver +
attenuazione oltre il
60% da impedire la
visualizzazione del
diaframma

META-ANALYSIS - LIVER ULTRASOUND FOR LIVER STEATOSIS ASSESSMENT

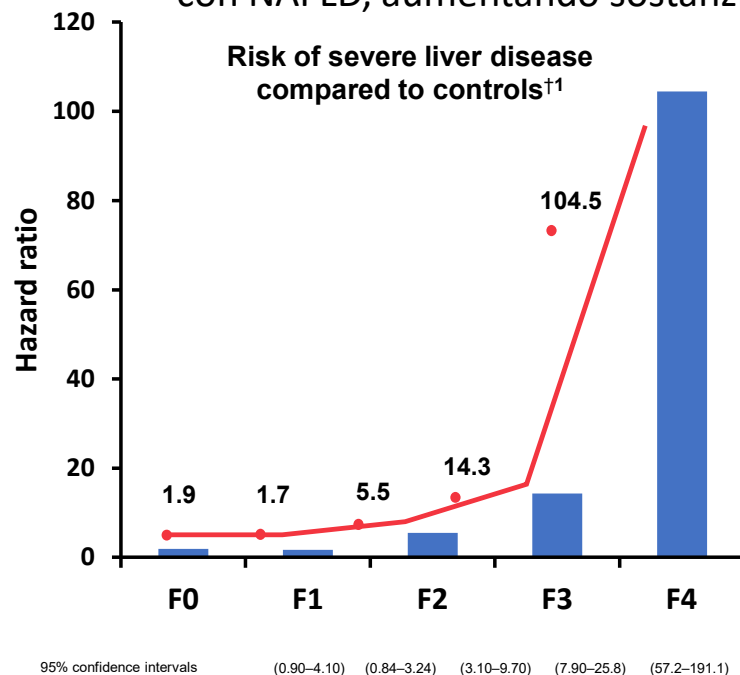
- Large meta-analysis (1), with 49 studies
- **4720 subjects**, with *moderate and severe steatosis*
- **US sensitivity – 84.8% (CI 95%: 79.5-88.9%),**
- **US specificity 93.6% (CI 95%: 87.2-97.0), as compared to liver biopsy.**

»» Possiamo quantificare il grasso?

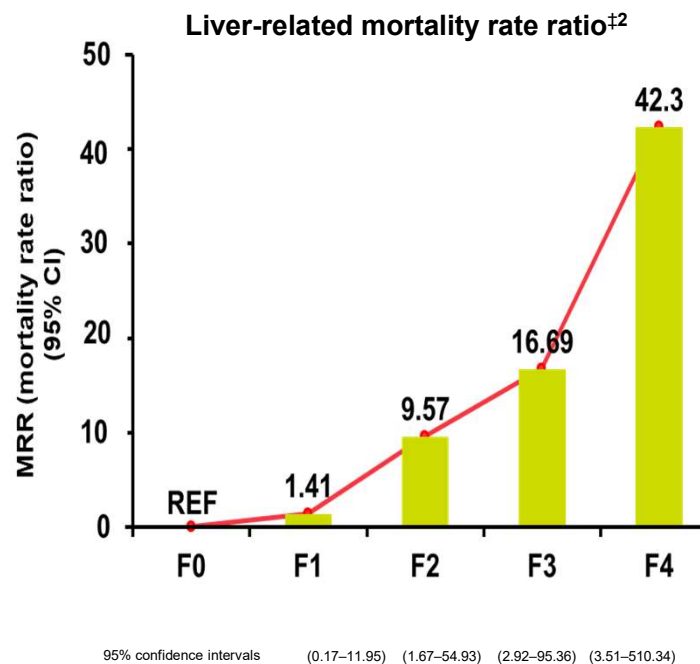


PERCHE' E' IMPORTANTE QUANTIFICARE LA STEATOSI?

- ❑ La diagnosi e la quantificazione del grasso epatico possono predire il futuro sviluppo di diabete ed eventi cardiovascolari.
- ❑ E' stato dimostrato che la steatosi significativa è associata a progressione della fibrosi in pazienti con NAFLD, aumentando sostanzialmente il rischio di morbilità e mortalità legate al fegato



Adapted from Hagström H et al. *J Hepatol* 2017;67:1265 –1273



Adapted from Dulai PS et al. *Hepatology* 2017;65(5):1557–1565

- *Findings based on differing study populations and analyses not intended for comparison purposes
- † From a retrospective cohort study of 646 biopsy-proven NAFLD patients, each matched to 10 controls. Severe liver disease was defined as cirrhosis, liver decompensation/failure or hepatocellular carcinoma
- ‡ From a meta-analysis of 5 multinational cohorts (1,495 NAFLD patients with 17,452 PYF). Liver-related mortality was a secondary outcome and was defined by investigators
- NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; PYF, patient years of follow-up
- 1. Hagström H et al. *J Hepatol* 2017;67:1265 –1273; 2. Dulai PS et al. *Hepatology* 2017;65(5):1557–1565.

Per la diagnosi di steatosi epatica ,secondo la World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB), metodo considerato standard di riferimento è: la frazione grassa a densità protonica della risonanza magnetica (MRI-PDFF) ¹



VANTAGGI

MRI-PDFF si correla bene con i gradi di steatosi istologicamente provati ed è considerato superiore ad altre tecniche non invasive nella quantificazione del contenuto di grasso epatico [2]. È, quindi, considerato il miglior strumento non invasivo della malattia [3]



COSTI

Procedura costosa



DISPONIBILITA'

Limitata



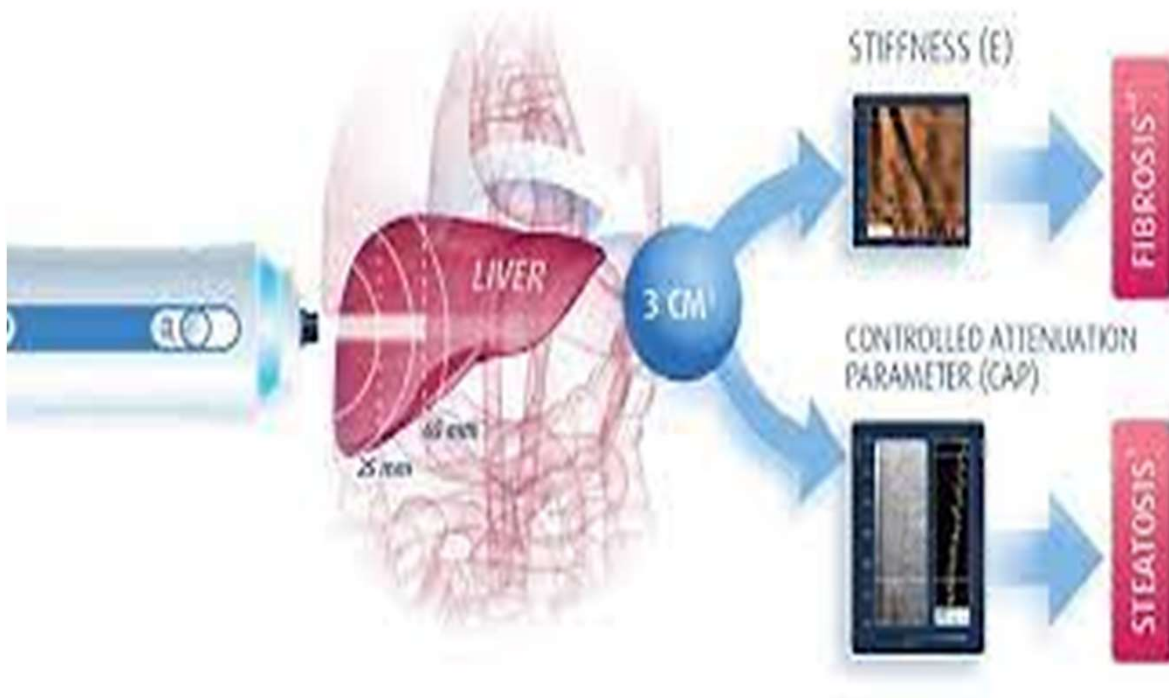
RILUTTANZA DEL PAZIENTE

ad esempio, la claustrofobia

1. Ferraioli, et al. Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. *Ultrasound Med. Biol.* 2021, 47, 2803–2820
2. Permutt, Z.; et al. Correlation between Liver Histology and Novel Magnetic Resonance Imaging in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-MRI Accurately Quantifies Hepatic Steatosis in NAFLD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012, 36, 22–29. [CrossRef]
3. Choi, S.J.; et al. Magnetic Resonance-Based Assessments Better Capture Pathophysiologic Profiles and Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab. J.* 2021, 45, 739–752

Controlled attenuation parameter (CAP)

- Il primo strumento disponibile dal 2010 è il parametro di attenuazione controllata (CAP) :algoritmo disponibile sul sistema FibroScan (Echosens) per la quantificazione della NAFLD. Valuta l'attenuazione del fascio di ultrasuoni, che è direttamente correlata al contenuto di grasso del fegato in db/m.



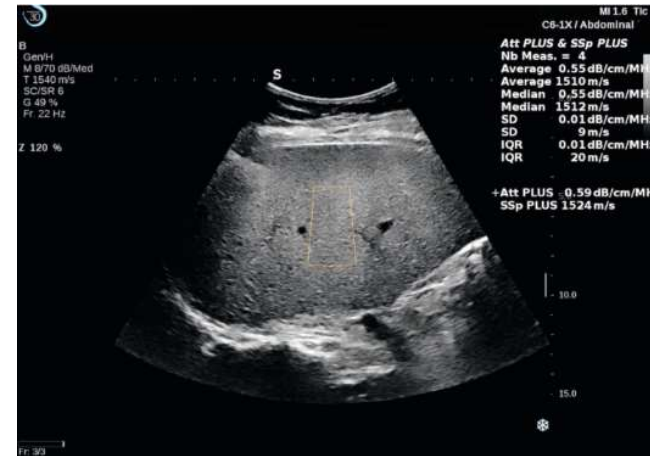
- Nessuna immagine del fegato.
- Grande sovrapposizione tra gradi consecutivi di steatosi.
- Alcuni studi hanno mostrato che il CAP è superato da MRI-PDFF (**Frazione grassa a densità protonica della RMN**)

Quantificazione dell'attenuazione del fascio Ultrasonoro

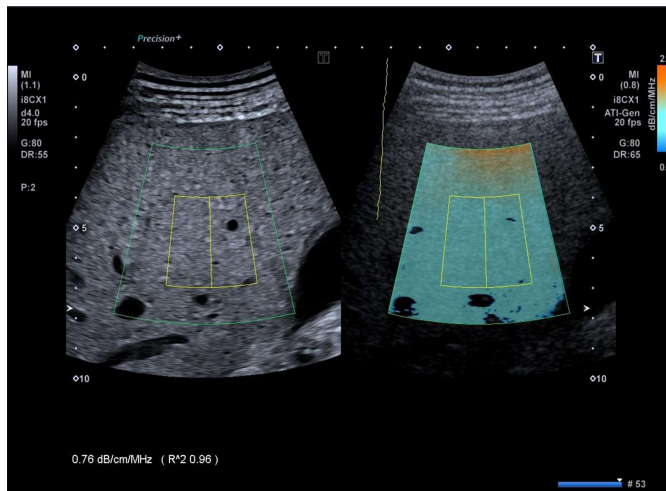
Negli ultimi anni è stata sviluppata una tecnologia per quantificare l'attenuazione del fascio ultrasonoro incorporata negli ecografi utilizzando principi simili (misurazione dell'attenuazione) e sviluppate indipendentemente l'una dall'altra.



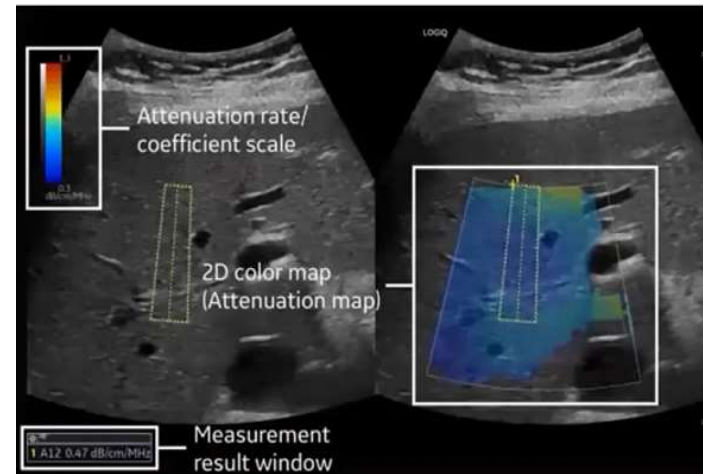
ATT (Hitachi)



ATT Plus(Supersonic)+ speed sound



ATI (Canon)



UGAP(GE)

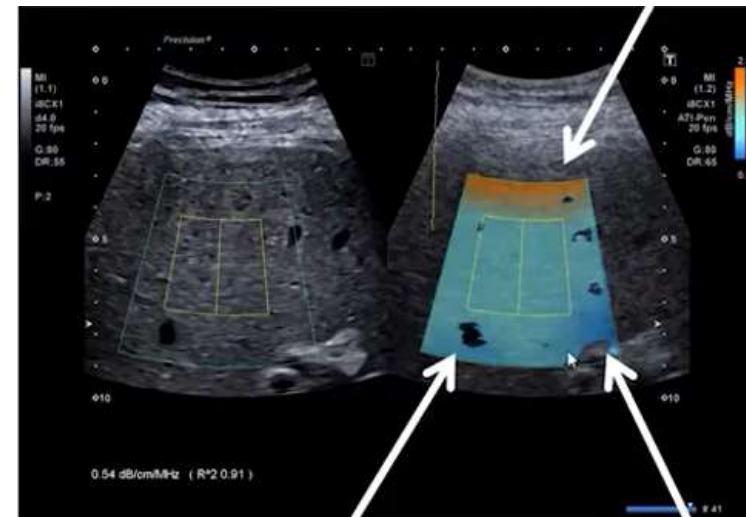
Il coefficiente di attenuazione è il valore mediano di 5 misure consecutive
L'affidabilità è misurata come valore R2: il migliore R2 =0. 80-0.90.

Raccomandazioni base durante l'imaging

- Digiuno almeno 3 ore prima dell'esame
- Posizione sdraiata supina con il braccio destro nella massima adduzione
- Respirazione sospesa durante la misurazione: trattenere il respiro per alcuni secondi alla fine dell'espirazione
- Quando si posiziona la ROI evitare parti di parenchima epatica con vasi sanguigni, dotti biliari e lesioni epatiche focali
- Posizionare la ROI almeno 2 cm sotto la capsula epatica per evitare artefatti di riverbero
- Mappa a colori: evitare aree di colore notevolmente diverso
- Mantenere l'impulso di forza della radiazione acustica perpendicolare alla capsula



ARTEFATTI



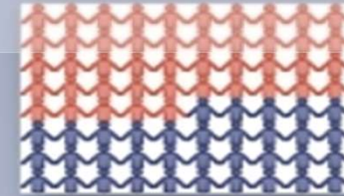
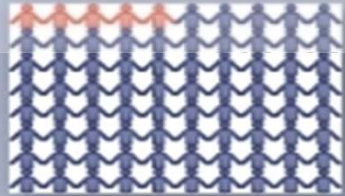
Studi che valutano l'accuratezza dei metodi basati su ultrasuoni nella quantificazione della steatosi rispetto ai metodi di riferimento (LB e MRI-PDFF)

Authors/Reference	No	Etiology	Reference Method	Method	Cut-Off S1	AUROC	Cut-Off S2	AUROC	Cut-Off S3	AUROC
Bae et al.	108	CLD	LB	ATI ¹	0.635	0.843	0.7	0.886	0.745	0.926
Tada et al.	148	CLD	LB	ATI ¹	0.66	0.85	0.67	0.91	0.68	0.91
Jeon et al.	87	CLD	MRI-PDFF	ATI ¹	0.59	0.76				
Ferraioli et al.	129	NAFLD and controls	MRI-PDFF	ATI ¹	0.63	0.91	0.72	0.95		
Ferraioli et al.	72	NAFLD risk	MRI-PDFF	ATI-PEN ¹ ATI-GEN ¹	>0.69 >0.62	0.90 0.92				
Dioguardi et al.	101	CLD	LB	ATI ¹	0.69	0.80	0.72	0.89		
Sugimoto et al.	111	NAFLD	LB	ATI ¹	0.67	0.88	0.72	0.86	0.86	0.79
Tada et al.	119	CLD	MRI-PDFF	ATI ¹	0.63	0.81	0.72	0.87	0.75	0.91
Bae et al.	120	LR for susp. mlg	LB	ATI ¹	0.66	0.914	0.66	0.914		
Lee et al.	102	NAFLD	LB	ATI ¹	0.64	0.93	0.7	0.9	0.73	0.83
Hsu et al.	28	CLD	LB	ATI ¹	0.69	0.97	0.78	0.99	0.82	0.97
Kwon et al.	100	CLD	MRI-PDFF	ATI ¹	0.62	0.91	0.72	0.94		
Jang et al.	57	LT donors	LB	ATI ¹	0.62	0.808				
Tamaki et al.	351	CLD	LB	ATT ¹	0.62	0.79	0.67	0.87	0.73	0.96
Fujiwara et al.	163	CLD	LB	UGAP ¹	0.53	0.9	0.60	0.95	0.65	0.96
Tada et al.	126	CLD	MRI-PDFF	UGAP ¹	0.60	0.92	0.69	0.87	0.69	0.89
Ogino et al.	84	NAFLD	LB	UGAP ¹	0.6	0.94	0.71	0.95	0.72	0.88
Kuroda et al.	202	NAFLD	LB	UGAP ¹	0.49	0.89	0.65	0.91	0.69	0.92
Kuroda et al.	105	NAFLD	LB	UGAP ¹	0.62	0.89	0.72	0.90	0.75	0.91
				ATI ¹	0.64	0.876	0.71	0.88	0.75	0.91
Imajo et al.	1010	CLD	MRI-PDFF	UGAP ¹	0.65	0.910	0.71	0.912	0.77	0.894
Jeon et al.	120	NAFLD	MRI-PDFF	TAI ¹ TSI	>0.884 >91.2	0.861 0.964				
Lin et al.	204	NAFLD and controls	MRI-PDFF	BSC ²	0.0038	0.98				
Labyed et al.	101	NAFLD	LB MRI-PDFF	UDFF ³	8.1 6.34	0.94 0.97	15.9 /	0.88 /	16.1 /	0.83 /
Bae et al.	194	CLD or post-OLT	LB	NLV	1.095	0.911	1.055	0.974	1.025	0.954
Zhao et al.	34	MAFLD	LB	NLV	1.145	0.875	1.1	0.735	1.1	0.583
Imbault et al.	17	NAFLD risk	MRI-PDFF LB	SSE ⁴	1.541 1.555	0.942 0.952				
Dioguardi et al.	100	CLD	MRI-PDFF	SSE ⁴	≤1.537	0.882	1.511	0.989	1.511	0.989

¹ Value expressed in dB/cm/MHz. ² Value expressed in 1/cm-sr. ³ Value expressed in %. ⁴ Value expressed in mm/μs. Abbreviations: No: number; AUROC: area under the curve; S1: steatosis grade 1; S2: steatosis grade 2; S3: steatosis grade 3; MRI-PDFF: magnetic resonance imaging proton density fat fraction; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; MAFLD: metabolic-associated fatty liver disease; CLD: chronic liver disease; LB: liver biopsy; LR: liver resection; OLT: orthotopic liver transplantation; susp.mlg: suspected malignancy; ATI: attenuation imaging; ATT: attenuation measurement function; NLV: normalized local variance; SSE: speed of sound estimation; BSC: backscatter coefficient; TAI: tissue attenuation imaging; TSI: tissue scatter distribution imaging; UGAP: ultrasound-guided attenuation parameter.

Non-invasive diagnosis

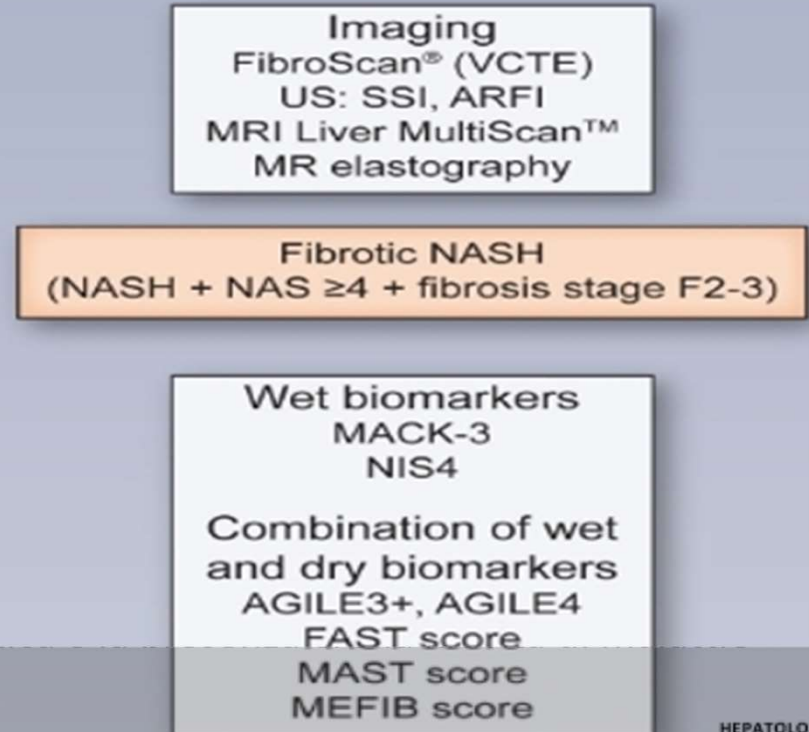
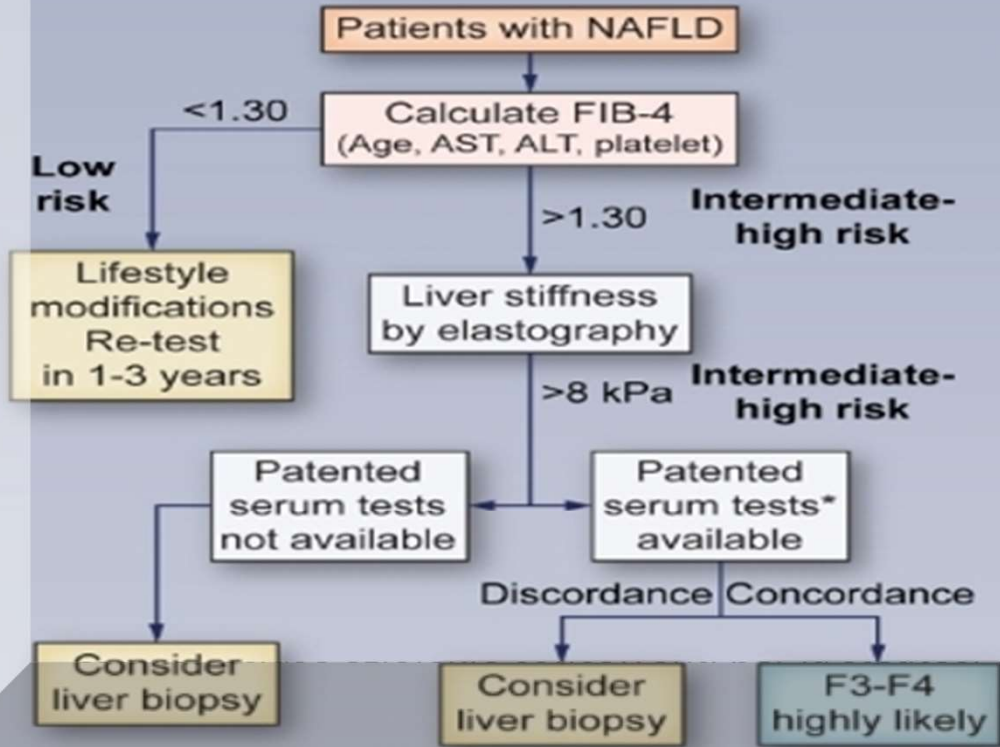
General population



**Secondary/
tertiary
centers**

To rule out significant fibrosis (F3-F4)
Simple tests with high NPV

To rule out significant fibrosis (F3-F4)
Second line tests with high PPV



*Cut-offs to use for NAFLD: ELF 9.5 kPa;
FibroMeter 0.45; Fibrotest 0.48

Malattia Alcol relata(ALD)

Effetto tossico e infiammazione alcol relati

- Aumento valori di stiffness non esclusivamente legati alla fibrosi*
- Reversibilità dell'infiammazione e stiffness dopo sospensione di alcol** e possibile regressione della cirrosi con astinenza

Difficile follow-up a causa dell'effetto dell'assunzione di alcol

*Mueller S, Millonig G, Sarovska L, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16:966–972.
 **Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407–1411

Table 5. Area under receiver-operating characteristic curve and liver stiffness cut-offs for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease in published studies

References	N	F _{≥3}				F4			
		AUROC	Best LS cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUROC	Best LS cut-off (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Nguyen <i>et al.</i> [26]	103	0.9	11	86.7	80.5	0.92	19.5	85.7	84.2
Nahon <i>et al.</i> [25]	147	0.94	12.9	81	89	0.87	22.6	84	80
Janssens <i>et al.</i> [27]	49	0.77	17	72	76.5	0.86	21.1	75	80
Mueller <i>et al.</i> [24]	101	0.91	8	91	75	0.92	11.5	100	77
Kim <i>et al.</i> [28]	45	ND	ND	ND	ND	0.97	25.8	90	87

AUROC, area under ROC curve; LS, Liver stiffness; ND, not done; Se, sensitivity; Sp, specificity.

Fernandez et al. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(1):107A.0

Gastroenterology. 2016 Jan;150(1):123-33. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.040. Epub 2015 Oct 3.

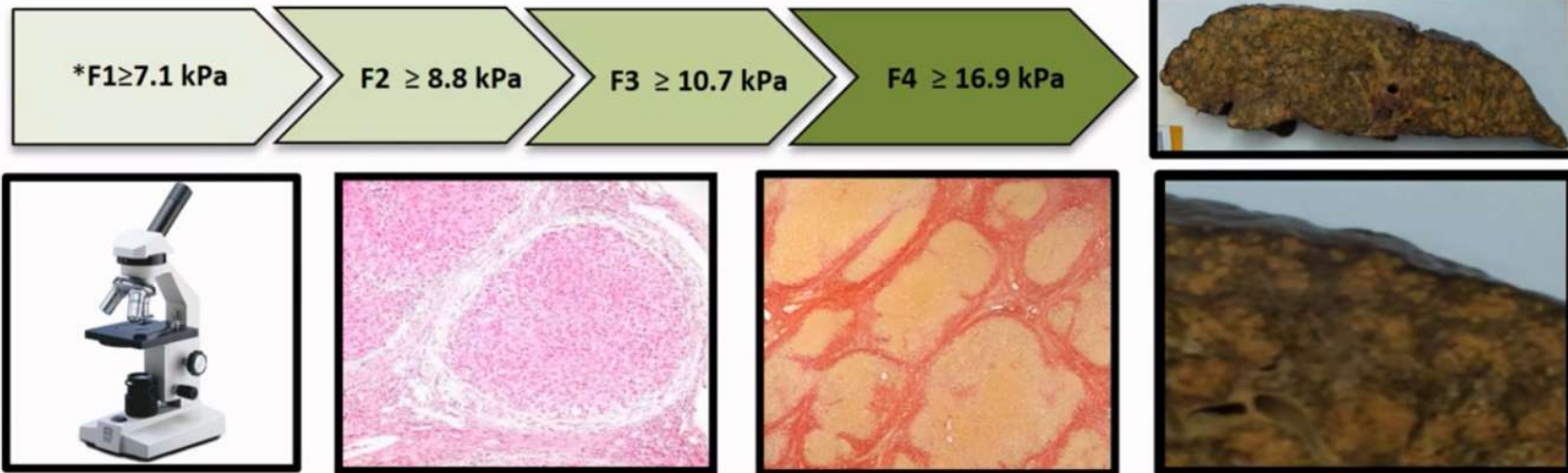
Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis.

Thiele M¹, Detlefsen S², Sevelsted Møller L³, Madsen BS⁴, Fuglsang Hansen J⁵, Fialla AD⁶, Trebicka J⁷, Krag A⁸.

No differenza nell'accuratezza diagnostica tra le tecniche TE e 2DSWE nell' identificare la fibrosi significativa e la cirrosi con valori di rispettivamente di 9.6 kPa e 19.7 kPa nella TE e 10.2 e 16.4 kPa nella 2DSWE.

COLANGITE PRIMARIA PRIMITIVA PBC

- Malattia epatica autoimmune ,T cell mediata
- Colpisce i dotti biliari distali con infiammazione e fibrosi periduttale
- **Distribuzione irregolare della fibrosi elevata variabilità della stiffness che porta talora a sottovalutare la fibrosi**
- Ipertensione portale presinusoidale
- Cirrosi

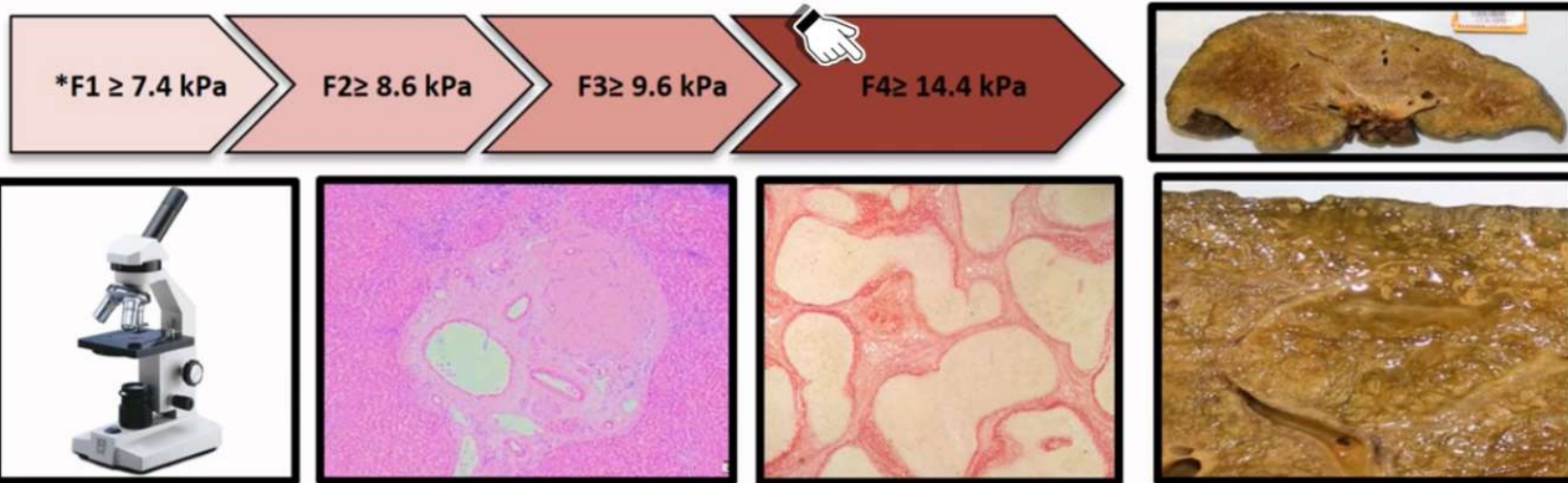


Vi è una preliminare evidenza che la misurazione della stiffness epatica con SWE, in particolare con metodiche ARFI, abbia un buon valore prognostico ma deve essere interpretata con cautela

- Corpechot C, et al. Noninvasive elastography based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 198–208
- Ruediger S., et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography in Autoimmune and Cholestatic Liver Diseases *Ann. of Hepat.* January-February, Vol. 18 No. 1, 2019: 23-29

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA(PSC)

- Malattia epatica colestatica cronica a causa sconosciuta
- Infiammazione dei dotti biliari intra e/o extra-epatici che porta alla fibrosi biliare
- È in genere una malattia segmentale/regionale
- Fibrosi periportale
- Cirrosi



Notevole
differenza
intra eziologia

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA(PSC)

Il follow-up della misurazione della stiffness potrebbe fornire informazioni prognostiche

La colestasi ha un alto impatto sul valore della stiffness

La distribuzione segmentale della malattia potrebbe far sottovalutare la gravità della PSC se ci basiamo sul solo valore di stiffness che potrebbe aver campionato un'area "normale" di parenchima epatico

Corperchot et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146(4):970-9.

EPATITE AUTOIMMUNE(AIH)

La storia naturale dell'epatite autoimmune è notevolmente eterogenea :

- forme indolenti
- forme con rapido avanzamento del grado di fibrosi epatica che può progredire nonostante il trattamento immunosoppressivo.
- Circa un terzo dei pazienti ha già la cirrosi al momento della diagnosi.



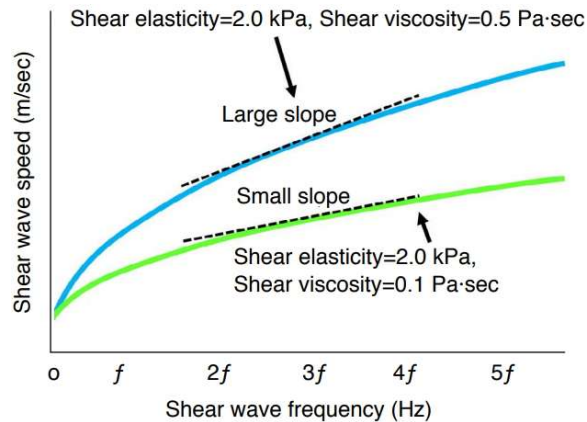
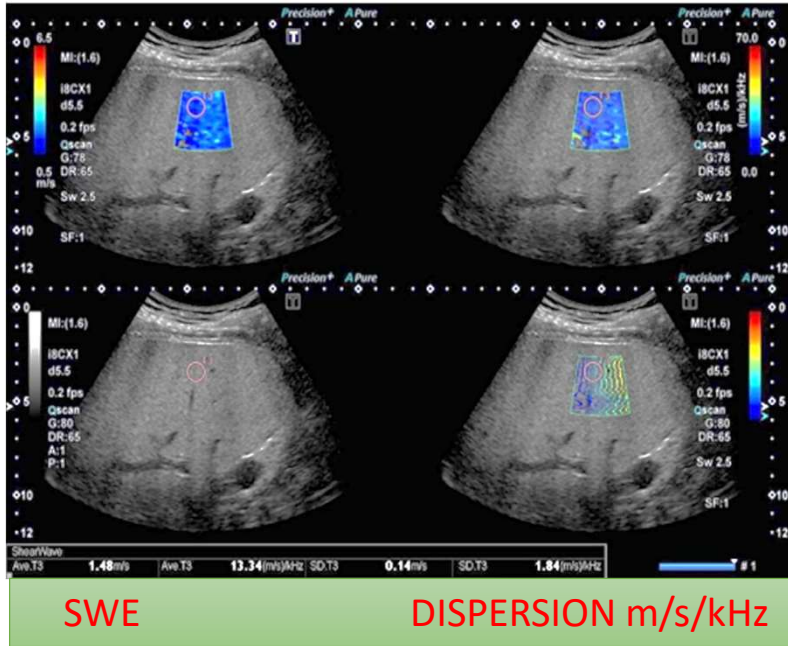
La stiffness è stata segnalata essere molto alta quando è probabilmente secondaria a infiammazione

Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver ultra-sound elastography: an update to the WFUMB guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(12):2419–40.

Fibrosi e cirrosi possono essere reversibili in questo ambito e l'elastografia è uno strumento di follow-up affidabile per monitorare l'attività della malattia

Johannes Hartl, et al Usefulness of Biochemical Remission and Transient Elastography in Monitoring Disease Course in Autoimmune Hepatitis *J Hepatol* . 2018 Apr;68(4):754-763

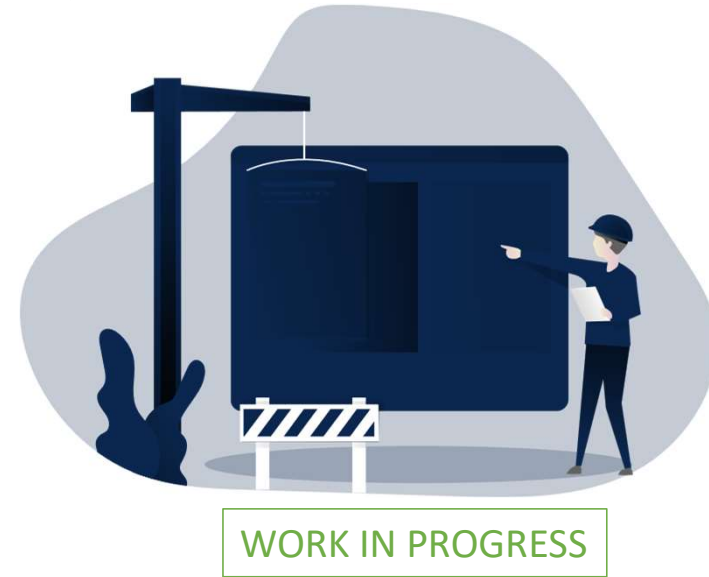
E' POSSIBILE VALUTARE L'INFIAMMAZIONE CON L'ECOGRAFIA ?



La dispersione acustica è il fenomeno di separazione di un'onda nelle sue componenti di frequenza mentre passa attraverso un materiale. Questa tecnica può essere utilizzata per stimare il gradiente di dispersione della velocità dell'onda sonora rispetto alla frequenza al fine di valutare i cambiamenti nella viscosità del tessuto.

Il valore del gradiente di dispersione è correlato alla viscosità: > è la dispersione > è la viscosità.

La viscosità è un parametro che può corrispondere all'inflammatione



INDICAZIONI ALLA BIOPSIA EPATICA NELLA CLD

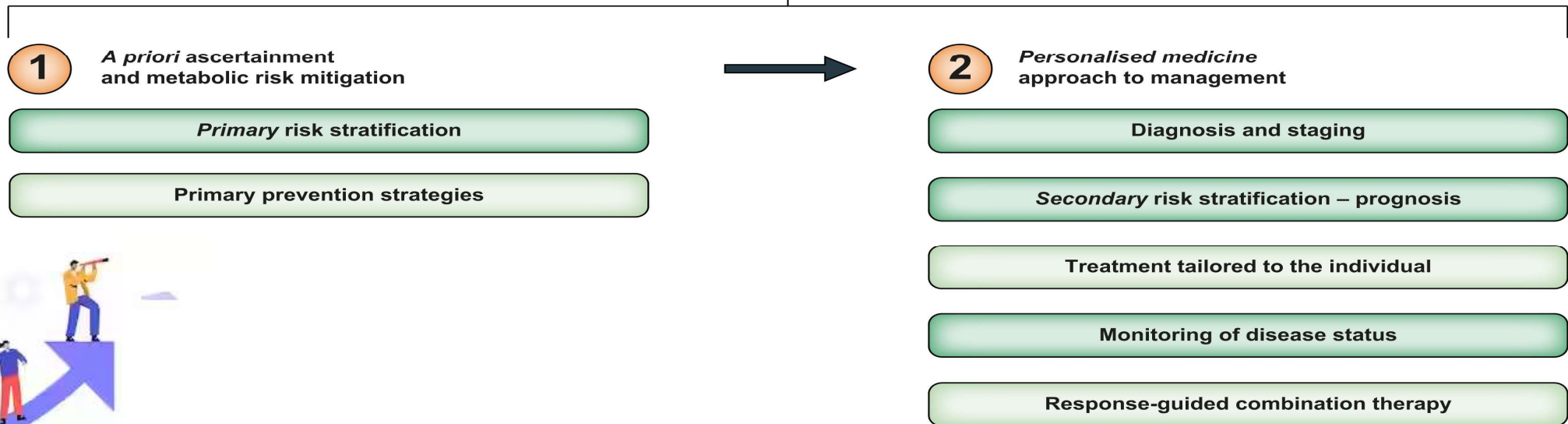
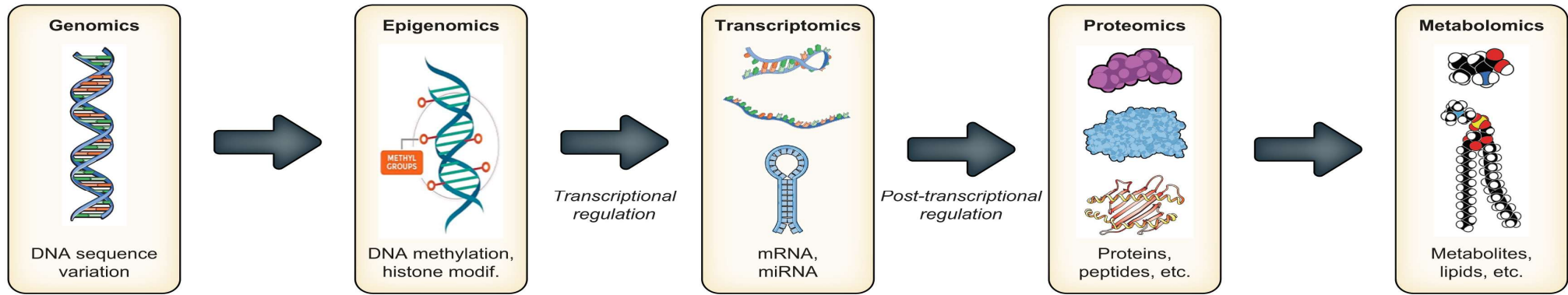
Valutazione diagnostica

- Epatite acuta e cronica di eziologia incerta
- Diagnosi e stadiazione di alcune forme di epatite cronica che non possono essere adeguatamente caratterizzate con tecniche non invasive (es. epatite autoimmune)
- Caratterizzazione dell'epatite cronica con patogenesi multifattoriale
- Follow-up del trapianto di fegato

Valutazione prognostica

- Valutazione della fibrosi in pazienti con malattia epatica cronica di eziologia nota in cui le tecniche non invasive forniscono risultati incerti

Nell'ultimo decennio :sviluppo di piattaforme analitiche ad alto rendimento(scienza dei dati), hanno fornito set di dati genomici, epigenetici, trascrittomici, proteomici, metabolomici e metagenomici :intuizioni sull'eterogeneità sottostante di molti processi CLD suggerendo che le future strategie di gestione offriranno la prospettiva di "medicina di precisione"



@SIEMC
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ECOGRAFIA
IN MEDICINA E CHIRURGIA

3°
Congresso
nazionale di
ECOGRAFIA
CLINICA

30 settembre 2023
Aqua Hotel

RIMINI

*Grazie
dell'attenzione*