

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE „GEORGE EMIL PALADE” DIN
TÂRGU MUREȘ**

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

-rezumat teză de doctorat-

Titlu: Determinarea non-invazivă a fibrozei hepatice la copiii cu operație Glenn și Fontan

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Mărginean Cristina Oana

Doctorand: Câmpean (Mareș) Roxana-Cristina

Introducere:

Malformațiile cardiace congenitale cianogene cu fiziologie de ventricul unic reprezintă unele dintre cele mai complexe și grave afecțiuni cardiace congenitale. În lipsa intervenției chirurgicale, copiii cu acest tip de malformație decedează la vârsta de sugar. Descoperirea și utilizarea operațiilor paleative etapizate: în prima etapă șuntul sistemic-pulmonar sau procedura Noorwood, ulterior operația Glenn și ultimul pas reprezentat de operația Fontan au permis supraviețuirea acestor copii până la vârsta adultă. O dată cu îmbunătățirea constantă a tehnicilor chirurgicale precum și a cardiologiei pediatrice și terapiei intensive speranța de viață a acestor copii a crescut progresiv iar efectele adverse ale modificărilor hemodinamice secundare operațiilor au devenit tot mai evidente. Supraviețuitorii operației Fontan dezvoltă în timp complicații importante printre care: fibroză hepatică (variind de la fibroză ușoară la ciroză și carcinom hepatocelular), bronșită plastică, aritmii sau insuficiență renală. Biopsia este momentan gold-standardul pentru diagnosticarea fibrozei hepatice. Cu toate acestea, procedura poate avea numeroase complicații astfel încât utilizarea ei este limitată, mai ales la populația pediatrică. Având în vedere limitările biopsiei, în ultimii ani au fost dezvoltate anumite metode non-invazive pentru diagnosticare a fibrozei, care se împart în metode imagistice respectiv metode serologice.

Obiective:

Primul studiu a inclus 42 copii, dintre care 21 pacienți cu operație Glenn și 21 copii sănătoși incluși în lotul martor. Cel de-al doilea studiu a inclus 26 copii, dintre care 13 pacienți cu operație Fontan și 13 copii sănătoși.

Obiectivele celor două studii au fost următoarele:

- Determinarea afectării structurale hepatice și a semnelor de hipertensiune portală cu ajutorul ecografiei abdominale la pacienții cu operație Glenn respectiv Fontan
- Determinarea fibrozei hepatice la pacienții cu operație Glenn și Fontan prin intermediul elastografiei tranzitorii și shearwave
- Determinarea afectării hepatice la pacienții cu operație Glenn și Fontan prin intermediul analizelor de laborator standard
- Cuantificarea fibrozei și inflamației hepatice cu ajutorul biomarkerilor serici de fibroză la pacienții cu operație Glenn și Fontan
- Corelarea valorilor elastografiei cu cele ale analizelor standard și a biomarkerilor serici de fibroză hepatică

Metodologie generală:

Studiile descrise în această lucrare au fost de tip prospectiv și au inclus pacienți de vârstă pediatrică (0-18 ani) internați în Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș și în clinica Cardiologie III Copii din cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare și Transplant Târgu-Mureș, în perioada ianuarie 2019 – martie 2022, la care au fost efectuate în antecedente operațiile Glenn sau Fontan, precum și copii sănătoși care au fost incluși în lotul control. După includerea pacienților în loturi am efectuat un examen clinic cu determinarea

greutății, înălțimii, a indicelui de masă corporală și saturației în oxigen. Documentele medicale au fost analizate și datele demografice, anatomice, chirurgicale, clinice și ecocardiografice relevante au fost extrase. Ulterior tuturor pacienților le-au fost efectuate analize de laborator, ecografie abdominală și elastografie hepatică. Analizele de laborator și datele clinice au fost utilizate pentru determinarea unor scoruri biochimice de fibroză hepatică (Fibrotest, Actitest, APRI și FIB-4).

Rezultate:

Pacienții cu operație Glenn nu au prezentat valori semnificativ crescute ale rigidității hepatice comparativ cu lotul control. În schimb, biomarkerii de fibroză FibroTest, ActiTest și APRI au fost semnificativ mai crescuți la lotul Glenn. La pacienții cu operație Glenn am obținut o corelație negativă între intervalul de timp post-operator și valorile rigidității hepatice obținute prin elastografie tranzitorie.

Folosind elastografia shearwave și tranzitorie, am obținut valori semnificativ crescute ale rigidității hepatice la pacienții Fontan comparativ cu lotul Control. Valorile rigidității hepatice determinate prin elastografie tranzitorie au fost mult mai mari decât cele determinate prin elastografie shearwave. Valorile rigidității hepatice s-au corelat pozitiv cu intervalul de timp după operația Fontan iar valorile transaminazelor și ale markerilor serici de fibroză hepatică FibroTest, ActiTest și APRI au fost semnificativ mai crescute la lotul Fontan comparativ cu lotul control.

Concluzii generale:

Pacienții cu ventricul unic prezintă afectare hepatică încă din stadiul de paleație Glenn, demonstrată prin valorile crescute ale biomarkerilor serici de fibroză FibroTest, ActiTest și APRI. La pacienții cu operație Glenn am obținut corelații pozitive între FibroTest și FIB-4 și respectiv intervalul de timp post-operator ceea ce indică faptul că întârzierea efectuării operației Fontan duce de asemenea la afectare hepatică, posibil prin hipoxia prelungită. Această concluzie este susținută și de corelația pozitivă între vârsta în momentul operației Fontan și FibroTest, FIB-4, α -2-macroglobulina și GGT, respectiv valorile rigidității hepatice determinate prin elastografie tranzitorie. Injurile hepatice peri-operatorii pot crește valorile măsurătorilor elastografice, fapt sugerat de corelațiile negative ale rigidității hepatice determinate prin elastografie tranzitorie cu intervalul de timp post-operație Glenn.

Pacienții cu operație Fontan prezintă valori mult crescute ale rigidității hepatice comparativ cu populația sănătoasă. Măsurătorile elastografice pot fi modificate de către congestie astfel încât modificările în timp ale valorilor rigidității la pacienții stabili hemodinamic pot da indicii asupra progresiei fibrozei. Valorile biomarkerilor de fibroză FibroTest și APRI au fost semnificativ mai mari la populația Fontan comparativ cu lotul control, sugerând prezența fibrozei la această populație. Valorile transaminazelor și ale ActiTest au fost de asemenea crescute, indicând o activitate necroinflamatorie accentuată.

Originalitatea tezei:

Acestă lucrare este prima din România în care s-a investigat boala hepatică la o populație de pacienți cu operație Fontan și Glenn. Malformațiile cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic reprezintă patologii rare, extrem de grave iar operațiile paleative Glenn și Fontan sunt proceduri complicate, efectuate de puțini ani în țara noastră. Caracterul interdisciplinar, la granița dintre două specialități în plină dezvoltare - gastroenterologia și cardiologia pediatrică, conferă de asemenea originalitate acestei teze. Ambele studii descrise în această teză sunt originale datorită vârstei populației evaluate. Astfel, acestea sunt printre puținele cercetări care evaluează starea ficatului la copiii cu operație Fontan și Glenn folosind markeri noninvasivi și elastografie. Observația că afectarea hepatică la pacienții cu ventricul unic poate preceda operația Fontan a fost doar recent publicată, astfel încât Studiul 1, efectuat la pacienții cu operație Glenn, este printre puținele efectuate la această populație. De asemenea, este singurul studiu care a cercetat rolul FibroTest-ActiTest pentru diagnosticarea fibrozei hepatice și activității necroinflamatorii la acești pacienți. Studiul rigidității hepatice la un lot de copii cu operație Glenn este primul de acest fel din literatură în care s-au folosit două tehnici elastografice, elastografia shearwave și tranzitorie. Studiul pe lotul de copii cu operație Fontan a utilizat de asemenea ambele tehnici elastografice, în literatură fiind publicat doar un singur astfel de studiu.