



# NECESSIDADE DE BIOPSIA HEPÁTICA EM DHGNA: Argumentação contrária

Ana Martinelli  
Divisão de Gastroenterologia  
FMRP-USP

*Monotemático Esteatose e  
Esteato-hepatite não  
alcoólicas -APEF-2007*

# DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
2. A informação é relevante ?
3. Quais as limitações da informação ?
4. É factível sua realização em todos os acometidos ?
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

# DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
- 2. A informação é relevante ?**
3. Quais as limitações da informação ?
4. É factível sua realização em todos os acometidos ?
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

# DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
2. A informação é relevante ?
- 3. Quais as limitações da informação ?**
4. É factível sua realização em todos os acometidos ?
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

## DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
2. A informação é relevante ?
3. Quais as limitações da informação ?
- 4. É factível sua realização em todos os acometidos ?**
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

## DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
2. A informação é relevante ?
3. Quais as limitações da informação ?
4. É factível sua realização em todos os acometidos ?
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

# DHGNA: Necessidade da biopsia hepática

1. Quais são as informações fornecidas pela biopsia ?
2. A informação é relevante ?
3. Quais as limitações da informação ?
4. É factível sua realização em todos os acometidos ?
5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia?
6. A biopsia pode ser substituída ?

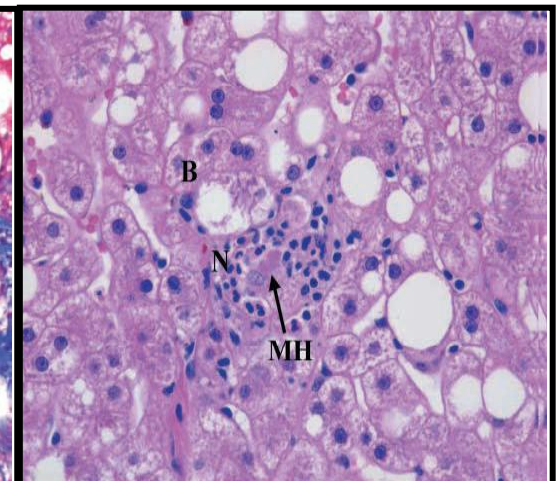
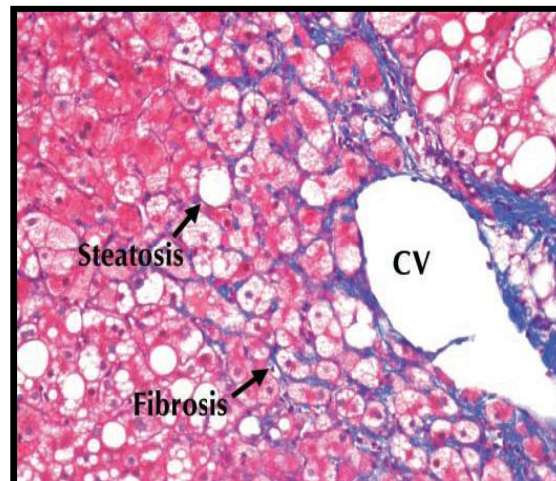
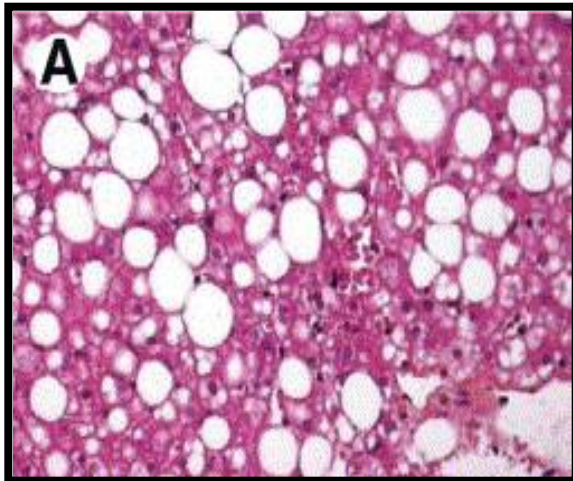
# DHGNA

1. Quais informações são fornecidas pela biopsia ?

**ESTEATOSE  
MACROGOTICULAR  
PURA**

#

**ESTEATO-HEPATITE**



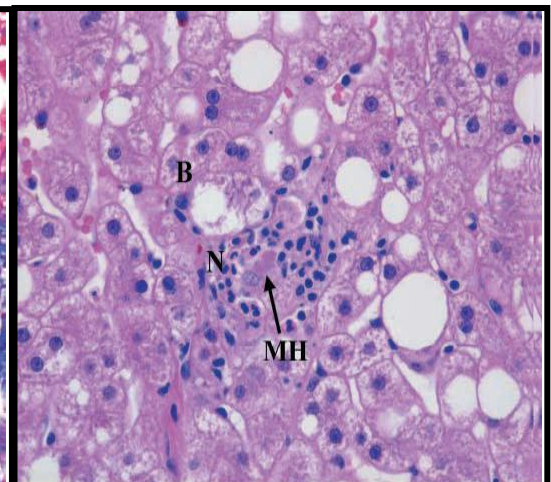
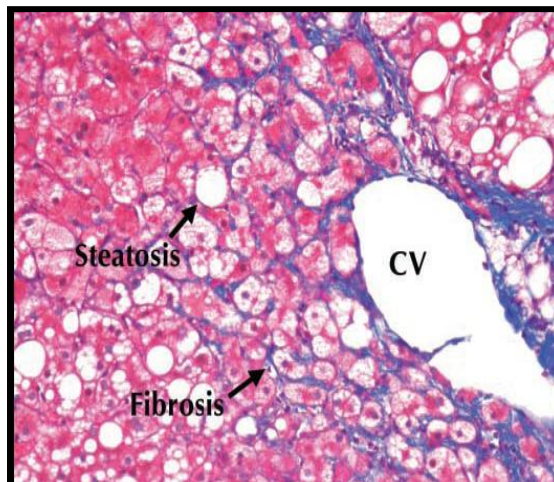
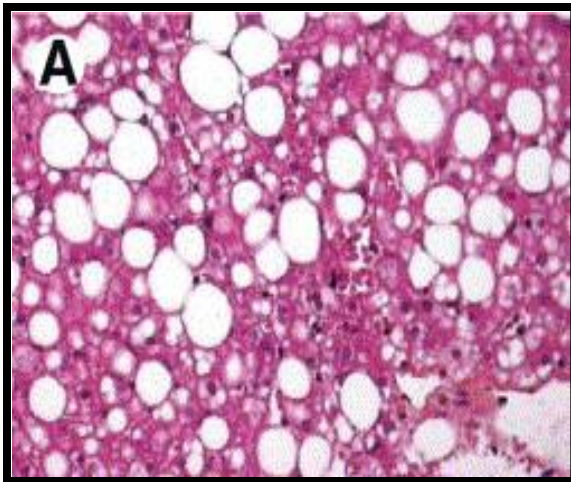
❖ **balonização de hepatócitos e/ou necrose (zona 3)**



# DHGNA

2. A informação é relevante ?

ESTEATOSE  
MACROGOTICULAR  $\Rightarrow$  ? ESTEATO-HEPATITE  $\Rightarrow$  CIRROSE  
PURA



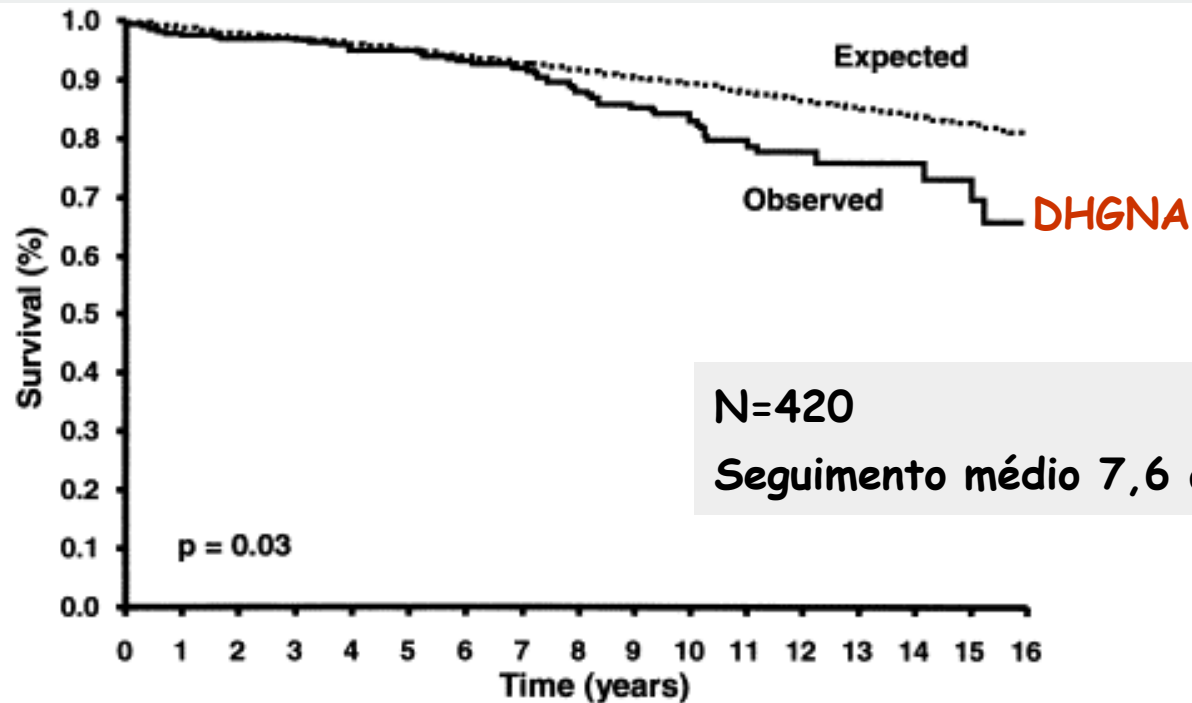
fibrose (pericelular)

Prognóstico

# DHGNA: Necessidade da biopsia

## The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study

Leon A. Adams, *Gastroenterology* 2005



No. at risk 420 399 389 382 361 306 254 217 176 143 109 71 54 40 31 23 14

N = 61 patients. Biopsies: 49 patients fulfilled histological criteria for NASH;  
2 patients had steatosis plus lobular inflammation but not ballooning or fibrosis  
**10 patients had bland steatosis.**

Mortalidade geral NASH x Esteatose pura: 35% x **20%**

Mortalidade relacionada doença hepática: 4 x **0** casos

# DHGN

## 3. Quais as limitações da informação ?

A presença de esteatose pura afasta a possibilidade de evolução para formas mais graves?

Estudos: tempo de seguimento relativamente curto (< 10 anos)

Número de pacientes com biopsias seriadas é pequeno

*Ratziu, 2007*



# DHGNA

## 3. Quais as limitações da informação ?

A presença de esteatose pura afasta a possibilidade de evolução para formas mais graves?

Estudos: tempo de seguimento relativamente curto (< 10 anos)

Número de pacientes com biopsias seriadas é pequeno

*Ratziu, 2007*



# DHGNA

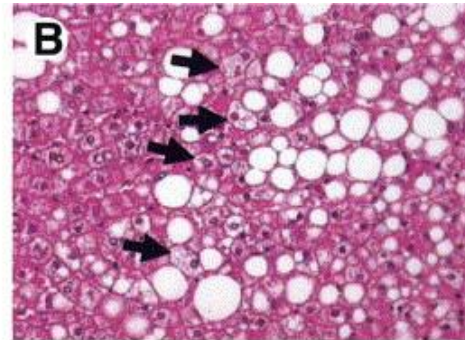
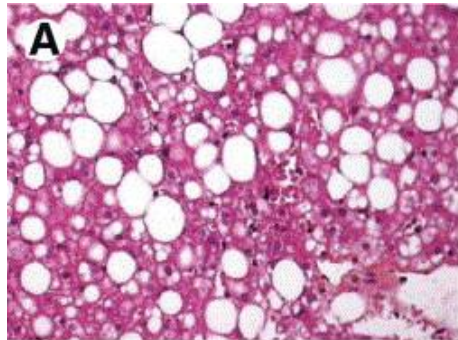
## 3. Quais as limitações da informação ?

Existe a possibilidade de erro de amostragem?

Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
Ratziu et al, Gastroenterology 2005

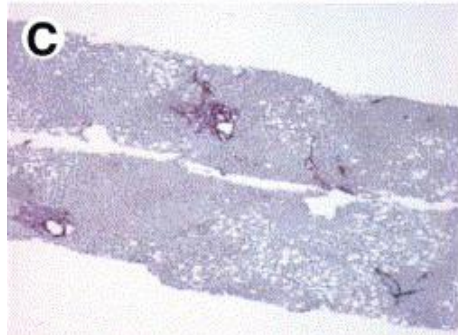
1 caso de DHGNA com biopsias de fígado simultâneas pareadas

Bland  
macrovesicular  
steatosis with no  
hepatocyte  
ballooning.



Macrovesicular  
steatosis with  
moderate/obvious  
hepatocyte  
ballooning.

Focal  
perisinusoidal  
fibrosis and focal  
periportal fibrosis  
without bridging  
fibrosis.



Bridging fibrosis  
(arrow).

# DHGNA: Necessidade da biopsia

## Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Ratziu et al, Gastroenterology 2005

Staging by Brunt score

		First biopsy					
		0	1	2	3	4	
Second biopsy	0	9	3	1		13	
	1	1	7	1		9	
	2	4	3	5	2	14	
	3		1	3	8	2	14
	4					1	1
Total		14	14	10	10	3	51

**6** de 17 pacientes com fibrose em ponte (35%) em 1 amostra tinham fibrose ausente ou leve na outra biopsia e portanto poderia ter o estágio da doença erroneamente diagnosticado com somente uma biopsia

# DHGNA

## 3. Quais as limitações da informação ?

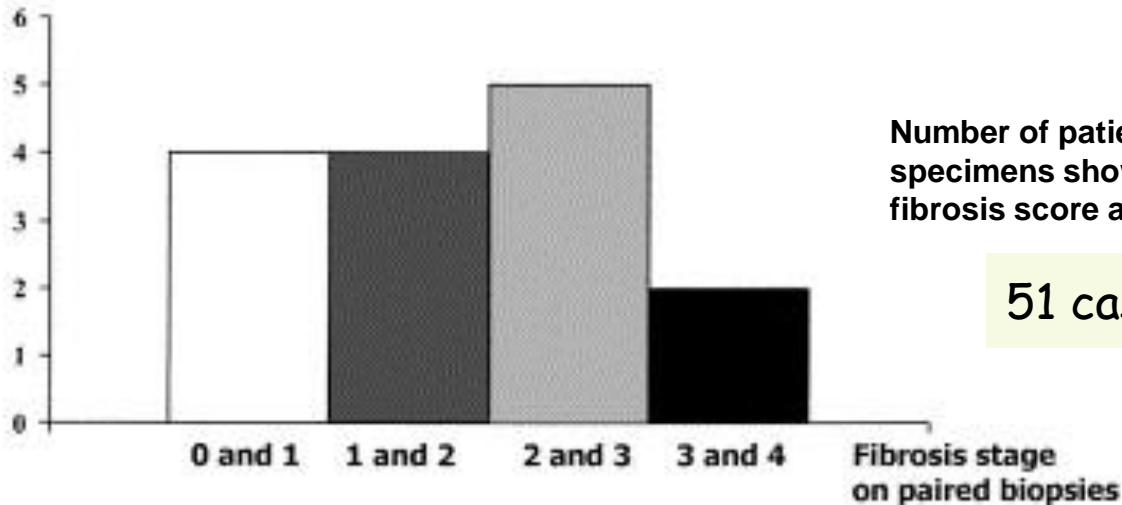
Existe a possibilidade de erro de amostragem?

Biopsia representa: 1/50.000

Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Ratziu et al, Gastroenterology 2005

Patients, (n)



Number of patients with paired biopsy specimens showing a 1-stage difference in fibrosis score according to the fibrosis stage.

51 casos de DHGNA

Erro de amostragem: diferença de pelo menos 1 grau de fibrose em 41% dos indivíduos com biopsias simultâneas pareadas

# DHGNA: Necessidade da biopsia

Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Ratziu et al, Gastroenterology 2005

## Hepatocyte ballooning

		First biopsy			
		0	1	2	
Second biopsy	0	14	3	1	18
	1	5	17	1	23
	2		7	3	10
Total		19	27	5	51

Taxa de discordância quanto à presença de balonização: **18%**

Com apenas 1 biopsia: **24%** dos pacientes com balonização seriam perdidos

**VPN de uma única biopsia para o diagnóstico de NASH: 0,74**



## Quais as limitações da informação ?

## Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease

*Kleiner, Hepatology 2005*

Item	Intra rater variability		Inter-rater variability	
	Adult Cases (32 cases, 9 raters)	Adult Cases (32 cases, 9 raters)	Pediatric Cases (18 cases, 9 raters)	
Steatosis, grade	<b>0.83</b>	<b>0.79</b>	0.64	
Steatosis, location	0.39	0.31	0.39	
Microvesicular steatosis	0.37	0.34	0.02	
Fibrosis	<b>0.85</b>	<b>0.84</b>	0.62	
Lobular inflammation	0.60	0.45	0.28	
Microgranulomas	0.40	0.18	0.15	
Lipogranulomas	0.38	0.26	0.00	
Portal inflammation	0.55	0.45	0.42	
Ballooning	<b>0.66</b>	<b>0.56</b>	0.22	
Acidophil bodies	0.28	0.19	0.27	
Pigmented macrophages	0.38	0.15	0.06	
Megamitochondria	0.28	0.16	-0.03	
Mallory's hyaline	0.64	0.58	0.69	
Glycogenated nuclei	0.66	0.58	0.32	
Diagnostic classification	0.66	0.61	0.32	

# DHGNA: Necessidade da biopsia

4. É factível sua realização em todos os acometidos ?

ESTEATOSE  
MACROGOTICULAR PURA → ESTEATO-HEPATITE → CIRROSE

14-30% DA POPULAÇÃO

INVASIVO

Complicações sérias: 0,3%

Mortalidade :0,01%

*Piccinino J Hepatol 1986*

## DHGNA: Necessidade da biopsia

5. O tipo de tratamento depende da informação da biopsia ?

Ainda não existe tratamento específico para esteatose ou esteato-hepatite não alcoólica

# DHGNA: Necessidade da biopsia

## 6. A biopsia pode ser substituída ?

Qual informação mais relevante ?  
esteatose pura X NASH  
fibrose

Testes com marcadores de fibrose: aminotransferases (razão AST/ALT; ferritina)

Marcadores de fibrogênese: ácido hialurônico, colágeno IV, Fibrotest [idade, sexo, BT, GGT, apolipoproteína1, haptoglobina,  $\alpha$ 2-microglobulina]

Combinação de marcadores laboratoriais e dados clínicos (idade, IMC, Diabetes, TG, HAS, IR)

Marcadores patogênicos da fibrose: *stress* oxidativo; TNF (inflamação e resistência insulina); adiponectina (anti-inflamatória e sensibilizante à insulina); leptina

FibroScan e outros como TC e RNM (aguardam-se estudos)

**Estudos: resultados promissores**

# DHGNA: Necessidade da biopsia

The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System that Identifies Liver Fibrosis in patients with NAFLD

Paul Ângulo, Hepatology 2007

Predictive value of the scoring system obtained from the estimation (n=480) and validation (n=253) groups

	Low cutoff point ( $< -1.455$ )	Indeterminate ( $-1.455-0.676$ )	High cutoff point ( $> 0.676$ )	Total
Total	295 / 144	114 / 70	71 / 39	480
No significant fibrosis (stage 0-2)	273 / 127	75 / 45	7 / 7	355
Significant fibrosis (stage 3-4)	22	39 / 25	64	125
Sensitivity	82%	25%	51%	
Specificity	77%		98%	
Positive predictive value	56%		90%	
Negative predictive value	93% / 88%		85%	
Likelihood ratio (+)	3.567		25.966	
Likelihood ratio (-)	0.229		0.498	
Interpretation	Absence of significant fibrosis 93% certainty 88% certainty		Presence of significant fibrosis 90% certainty 82% certainty	

NAFLD fibrosis score: 6 variáveis: Idade, IMC, hiperglicemia ou DM, AST/ALT, plaquetas, albumina

# DHGNA: Necessidade da biopsia

**The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System that Identifies Liver Fibrosis in patients with NAFLD**

*Paul Ângulo, Hepatology 2007*

Conclusion: a simple scoring accurately separates patients with NAFLD with and without advanced fibrosis, rendering liver biopsy for identification of advanced fibrosis **unnecessary** in a substantial proportion of patients.

# NECESSIDADE DE BIOPSIA HEPÁTICA EM DHGNA:

