
Artigo Original / Original Article

UTILIDADE DA ELASTOGRAFIA HEPÁTICA TRANSITÓRIA (FIBROSCAN®) NA CIRROSE HEPÁTICA*

R. MARINHO, F. SEREJO, J. VELOSA, M. CARNEIRO DE MOURA

Resumo

Introdução: A elastografia hepática transitória (FibroScan®), é um sistema de ultrassons não invasivo que avalia a fibrose hepática.

Objectivo: Avaliar a utilidade do FibroScan® no diagnóstico de cirrose.

Métodos: A elastografia (Kilopascals, kPa) realizou-se em 120 doentes: 61 com cirrose de diversas etiologias (31 com cirrose VHC) e 59 sem cirrose (55 com hepatite C crónica) e em 25 controlos.

Resultados: A mediana na cirrose foi 16,9 kPa (4,5 - 70,5), naqueles sem cirrose 5,8 kPa (3,8 - 19,6), $p < 0,05$. Os valores mais altos foram encontrados naqueles com mais de um factor etiológico (VHB, VHC, etanol, VIH), 57 kPa (7,7 - 75) comparativamente com aqueles com apenas um factor, 14 kPa (4,5 - 46,4), $p < 0,001$. A mediana na cirrose VHC foi 17,1 kPa (6,0 - 40,3), na VHB 13,1 kPa (7,4 - 19,8) e na alcoólica 13,4 kPa (6,8 - 35,8), $P = NS$. Para um *cut-off* de 12 kPa a sensibilidade foi 64%, especificidade 98%, o valor predizente positivo 98% (VPP) e o valor predizente negativo 73%, AUROC 0,93.

Conclusões: O FibroScan® é um exame não invasivo com utilidade diagnóstica na cirrose. Para valores superiores a 12 kPa o FibroScan® tem um VPP e uma especificidade muito elevados.

Summary

Introduction: FibroScan®, is a non-invasive ultrasound device used to quantify liver fibrosis.

Aims: Assess clinical usefulness of the FibroScan® in the diagnosis of cirrhosis.

Methods: The FibroScan® was performed (kilopascals, kPa) on 120 patients, all with a liver biopsy: 61 with liver cirrhosis of diverse etiologies (31 hepatitis C) and 59 without cirrhosis (55 with chronic hepatitis C).

Results: The median in cirrhosis was 16.9 kPa (4.5 - 70.5), and in those without cirrhosis 5.8 kPa (3.8 - 19.6), $p < 0,05$. The highest values in patients with cirrhosis were found in those with combined causes for liver disease such as hepatitis B, hepatitis C, alcohol, HIV: 57 kPa (7.7 - 75) compared to those with one only factor, 14 kPa (4.5 - 46.4), $p < 0.001$. The median was not different between the different causes of liver cirrhosis. For a cut-off level of 12 kPa and considering all causes of cirrhosis, the sensitivity was 64%, specificity 98%, positive predictive value (PPV) 98% and negative predictive value (NPV) 73%, AUROC 0.93.

Conclusions: FibroScan® is a clinically useful non-invasive tool in the assessment of liver cirrhosis. For a cut-off level of 12 kPa the PPV and the specificity were very high.

GE - J Port Gastroenterol 2007, 14: 15-20

INTRODUÇÃO

A avaliação do estágio de fibrose hepática tem um elevado interesse diagnóstico e prognóstico. É fundamental, por exemplo, avaliar a probabilidade, próxima dos 20%, de alguém com infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) desenvolver cirrose hepática. A cirrose é uma situação de elevado potencial oncogénico, já que o risco de surgir carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1 - 4% por ano (1). Por outro lado existe sempre a possibilidade de surgir um episódio de descompensação como seja ascite, peritonite bacteriana espontânea, etc, o que obriga a equacionar o transplante hepático.

O diagnóstico de cirrose é por vezes muito difícil de confirmar e só o recurso à biopsia hepática permite o diagnóstico de certeza. A biopsia na cirrose não tem acuidade diagnóstica de 100%, é um exame invasivo,

implica internamento, tem risco de morte, apesar de reduzido (<1/1 000) mas sempre presente (2). Não raramente, existem problemas de amostragem do fragmento (3, 4) e na reprodutibilidade da sua avaliação (5).

Por tal, tem crescido a necessidade de métodos alternativos, não invasivos, para avaliar o estágio de fibrose hepática. A utilização dos marcadores serológicos tem tido um crescente interesse nas últimas duas décadas (6). Estes testes têm algumas desvantagens: a maioria são testes indirectos, pouco precisos na distinção dos estádios intermédios de fibrose e caros. Os que têm sido mais utilizados são o Fibrotest, (7, 8) o APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) (9) e o Índice de Forns (10).

O FibroScan® (Echosens, FSC) é uma nova técnica não invasiva que usa um sistema de ultrassons, utilizada para quantificar a fibrose hepática. É indolor, reprodutível,

não dependente do operador, não tendo contra-indicações. É susceptível de repetição, não necessitando da intervenção de outras especialidades como sejam a imagiologia e a anatomia patológica para a avaliação hepática. O resultado é imediato, apresentado numa variável numérica, sendo o tempo necessário para a sua execução cerca de 5 minutos.

O FSC é composto por uma sonda, um sistema electrónico e uma unidade de controlo. A sonda contém um vibrador de baixa frequência que no seu eixo tem um transdutor de ultrasons com frequência superior à das ecografias correntes sendo de 3,5 MHz. O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional (1-D), uma técnica que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e de ultrasons de baixa frequência (5 MHz), medindo a elasticidade hepática. A velocidade de propagação está directamente relacionada com a elasticidade (11).

O FSC tem excelente correlação com o estágio de fibrose, avaliada através da escala METAVIR (12). O método foi inicialmente validado para a determinação da fibrose na hepatite C crónica (13,14), mas tem sido recentemente estendido a outras entidades como a hepatite B crónica e doenças colestáticas.

É um exame muito bem aceite pelos doentes, mesmo aqueles que recusam a biopsia, não necessitando de internamento.

O objectivo do nosso trabalho foi a avaliar a utilidade da elastografia no diagnóstico de cirrose hepática de diversas etiologias, correlacionando-a com o resultado da biopsia hepática.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

A elastografia hepática foi realizada com o FSC em 120 doentes, todos com avaliação histológica: 61 com cirrose hepática (sendo as mais frequentes a cirrose hepática associada ao vírus da hepatite C (31 doentes), ao vírus da hepatite B (7), cirrose alcoólica (6) e cirrose de diversas etiologias (17) - cirrose biliar 1ª, hepatite auto-imune, alcoólica, colangite esclerosante primária, colangite auto-imune, etc. A idade média de $52,2 \pm 12,6$ anos e trinta e oito doentes eram do sexo masculino.

Foram estudados também 59 doentes sem cirrose (55 com hepatite C, com a idade média de $41,6 \pm 10,5$ anos sendo 30 do sexo masculino) e 25 controlos saudáveis (idade média de $28,9 \pm 9,0$ anos)

Análise Estatística

As medianas foram comparadas através do teste não

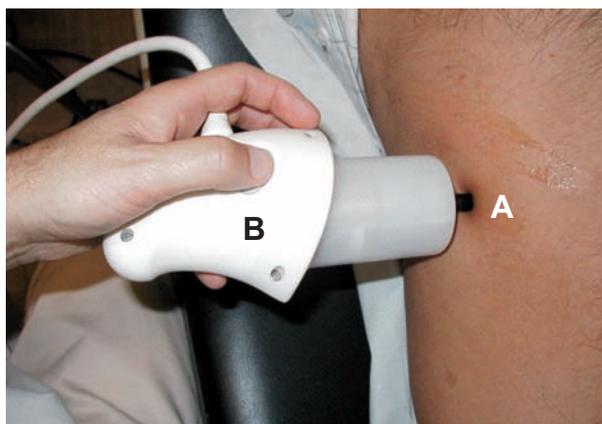


Figura 1 - Sonda do FibroScan® aplicado no espaço intercostal na área hepática (A) desencadeando a onda elástica de vibração com a pressão no botão (B).

paramétrico de *Mann-Whitney*. A eficiência diagnóstica do FSC foi determinada quanto à sensibilidade, especificidade, valor predizente positivo (VPP), valor predizente negativo (VPN) e área abaixo da curva (ROC - *receiver operating curves*). A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS versão 11.0, com significância se $p < 0,05$.

O *cut-off* foi encontrado para soma da especificidade e do valor predizente positivo, que apresentasse o resultado mais elevado para os valores de 10 a 14 kPa.

FibroScan® (Echosens, Paris, França)

A elastografia hepática transitória foi realizada através de uma onda mecânica desencadeada pela vibração de um transdutor ultrasónico (A) activado pelo operador através da pressão de um botão (B) (Figura 1). A sonda de ultrasons é encostada no espaço intercostal, coberta de gel, ao nível do lobo direito do fígado, aproximadamente no mesmo local onde é introduzida a agulha para a biopsia hepática (Figura 1 e Figura 2). O doente encon-

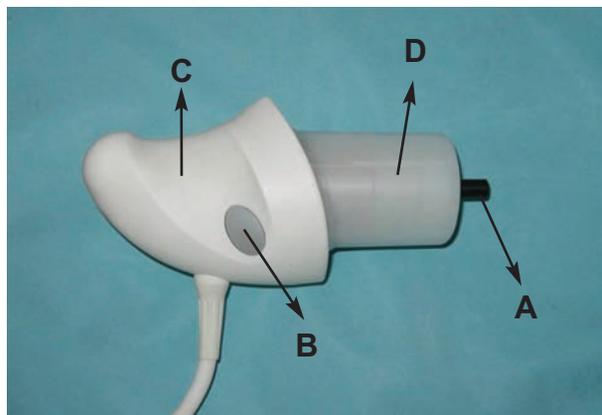


Figura 2 - Sonda de ultrasons empregue no FibroScan®: A - transdutor ultrasónico; B - botão para desencadear a vibração; C - punho; D - vibrador.

tra-se em decúbito dorsal, com o braço direito em máxima abdução por baixo da cabeça.

O operador, assistido por imagem ecográfica que surge numa janela do ecrã do FSC, localiza uma área do fígado livre de estruturas vasculares. Prime então o botão (B) para iniciar a vibração e a medição cujo processamento demora cerca de 10 segundos. O transdutor gera uma onda elástica e mede a velocidade de uma onda vibratória de baixa frequência e baixa amplitude que é transmitida da pele ao tecido hepático. Está calibrado para avaliação da elasticidade/rigidez de uma zona da estrutura hepática cuja profundidade se situa a 25 - 65 mm da pele, com o volume de 1 x 2 cm, maior do que o tecido obtido através da biopsia hepática. A onda elástica propaga-se através do fígado com uma determinada velocidade dependente da rigidez (fibrose) hepática. Quanto maior for a velocidade, maior será a rigidez, medida em Kilopascals (kPa), e mais elevada é a fibrose. No caso da sonda não se localizar na área hepática ou se a pressão do transdutor na pele for demasiado elevada ou reduzida o aparelho rejeita de forma automática a medição.

Não é necessário jejum, avaliação laboratorial prévia ou internamento e o procedimento demora cerca de 5 minutos. A mediana é considerada o valor mais representativo, sendo o resultado imediato, numérico e expresso em kilopascals (kPa). Segundo o fabricante não deve ser empregue noutros órgãos que não o fígado, particularmente os olhos e as mucosas e tem a certificação CE (*Conformité Européenne*) desde 2003, o que atesta a sua segurança.

Só foram validados exames com 10 medições válidas, com taxa de sucesso superior a 60% (número de medições válidas / número total de medições).

O FSC está contra-indicado nos doentes com obesidade mórbida, ascite ou com espaços intercostais estreitos, devido à reduzida eficácia. De acordo com o fabricante, não está ainda validado para idades inferiores a 18 anos. No nosso estudo foram excluídos doentes portadores de *pacemakers* e grávidas.

RESULTADOS

A elastografia foi conseguida em 92% dos casos com cirrose estando o insucesso relacionado com a obesidade (Índice de Massa Corporal médio de 31 P/A²). O tempo médio para a realização do FSC foi de 5m 57 segundos naqueles com cirrose e de 4m 28 segundos naqueles sem cirrose ($p = NS$).

A mediana na cirrose hepática foi de 16,9 kPa (4,5 - 70,5), naqueles sem cirrose 5,8 kPa (3,8 - 19,6), $p < 0,05$ (Figura 3). A mediana nos controlos foi de 4,5 kPa, (3,3 - 5,7).

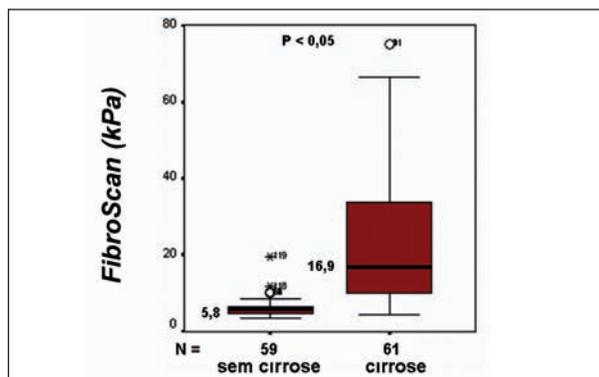


Figura 3 - Valores obtidos pelo FibroScan® nos doentes sem cirrose e com cirrose hepática.

Não se verificou diferença entre as medianas das diferentes etiologias da cirrose: na cirrose hepática VHC foi 17,1 kPa (6,0 - 40,3), na cirrose VHB 13,1 kPa (7,4 - 19,8) e na alcoólica 13,4 kPa (6,8 - 35,8), $p = NS$. Aqueles com doenças auto-imunes (hepatite auto-imune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, colangiopatia auto-imune) apresentaram medianas mais baixas: 7,0 kPa (4,5 - 40,0) (Figura 4). Os valores mais elevados foram encontrados nos doentes com mais do que um factor etiológico, hepatite B, hepatite C, etanol ou infecção VIH) com 57 kPa (7,7 - 75) em comparação com aqueles com apenas um factor, 14 kPa (4,5 - 46,4), $p < 0,001$.

Os doentes com cirrose hepática com trombocitopenia tinham valores mais elevados do que aqueles com cirrose e sem trombocitopenia, 43,5 kPa (20,4 - 75,0) e 17,7 kPa (4,5 - 75,0), $p < 0,05$ (Figura 5).

O valor de *cut-off* mais discriminativo para o diagnóstico de cirrose hepática foi de 12,0 kPa. Para este valor a sensibilidade foi de 64%, a especificidade 98%, o VPP 98% e o VPN de 73%. Os valores da área abaixo da

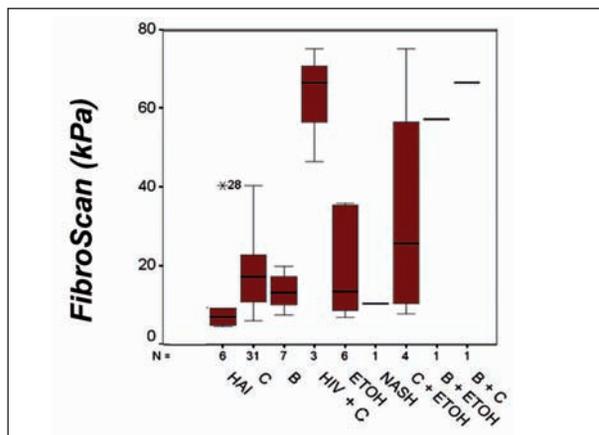


Figura 4 - Valores de elasticidade nos doentes com as diferentes etiologias de cirrose hepática; hepatite auto-imune (HAI), hepatite C (C), hepatite B (B), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), esteatohepatite não alcoólica (NASH), cirrose alcoólica (ETOH).

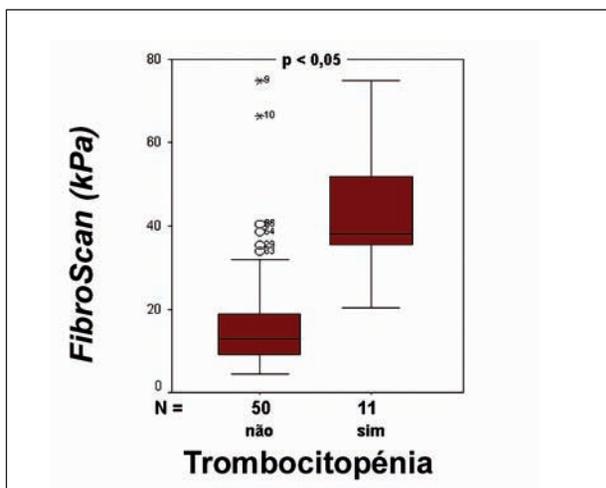


Figura 5 - Valores de elasticidade nos doentes com cirrose, com e sem trombocitopenia.

curva para o *cut-off* de 12 kPa foram de (AUROC - *area under receiver operating curve*) 0,93 (0,88 - 0,97), para um intervalo de confiança de 95% (Figura 6).

DISCUSSÃO

A biópsia hepática tem sido o exame de referência para a avaliação da fibrose hepática em diversas doenças hepáticas.

No contexto do estadiamento da hepatite C crónica a determinação do estágio de fibrose é muito importante para a decisão do início da terapêutica, designadamente naqueles cujas aminotransferases se situam dentro dos valores normais. Nestes doentes um estágio de fibrose significativo pode justificar e indicar a terapêutica (15,16). A biópsia hepática tem algumas limitações, como sejam a má aceitação por parte dos doentes, variabilidade na

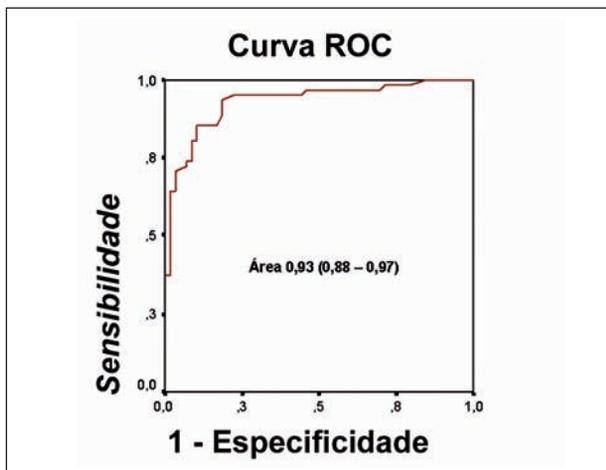


Figura 6 - Valores da curva ROC na cirrose (F4) para o *cut-off* de 12 kPa.

avaliação da fibrose na mesma amostra, (17) necessidade de internamento hospitalar e o risco potencial, apesar de raro, de complicações graves (18). Estes factores têm levado a que se procurem alternativas não invasivas para o estadiamento da hepatite C crónica. A determinação de alguns marcadores bioquímicos tem sido usado para a determinação da fibrose hepática, mas ainda sem ampla generalização. Além do mais, alguns estudos sugerem que o FSC é superior ao Fibrotest® no diagnóstico não invasivo da fibrose hepática (19, 20).

O FSC é um exame ecográfico entusiasticamente aceite pelos doentes, objectivo e seguro, que pode ser executado periodicamente sem riscos, à semelhança das ecografias abdominais, com o objectivo de medir de forma quantitativa a progressão ou a involução da fibrose. Por outro lado, tem a vantagem de determinar a rigidez hepática num volume do parênquima 100 vezes superior à amostra colhida através da biópsia.

O FSC foi inicialmente avaliado de forma prospectiva em duas grandes séries de doentes com hepatite C (13,14), mostrando estes estudos boa correlação com a classificação METAVIR, (principalmente para os estádios F2 a F4) com as curvas ROC entre 0,79 (F2) e 0,97 (F4). Noutra série que incluiu doentes com doença hepática crónica de várias etiologias à semelhança do presente estudo, o FSC apresentou valores para VPP e VPN superiores a 90% (21). No nosso grupo de doentes, para o diagnóstico de cirrose/fibrose intensa (F4) com um *cut-off* de 12 kPa o VPP foi de 98% e o VPN de 73%.

Os valores que encontramos no nosso trabalho (sensibilidade 64%, especificidade 98%, VPP 98%, VPN 73%) foram muito semelhantes aos de um estudo que englobou 183 doentes cujos valores, para um *cut-off* de 12,5 kPa, foram: sensibilidade 87%, especificidade 91%, VPP 77%, VPN 95% (13). No entanto, em cerca de 1/3 dos nossos doentes com cirrose o valor da elasticidade foi inferior a 12 kPa, valor que encontramos para o nosso *cut-off*. Segundo alguns autores este valor poderá estar relacionado com a presença de cirrose inactiva ou macronodular (22). Um dos estudos mais relevantes na avaliação da utilidade clínica do FSC encontrou um valor idêntico (77%) aos nosso para a sensibilidade (21).

Quanto ao *cut-off*, em doentes com hepatite C, outros autores encontraram valores semelhantes ao nosso (12 kPa) como é o caso de Castera et al (13) (12,5 kPa, com VPP de 77%) e de Zioli et al (14) com 14,5 kPa. Douvion et al encontraram o valor de 11,8 kPa para a doença hepática associada ao VHC no doente VIH (20).

Para outros grupos de patologias, por exemplo a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária o valor para F4 foi de 17,3 kPa (23).

Existem algumas limitações ao uso do FSC: a presença

de ascite, ainda que não detectável do ponto de vista clínico, prejudica a transmissão da onda elástica, além de espaços intercostais estreitos; a obesidade é no entanto o factor limitante mais relevante, devido à sua prevalência actual na sociedade. Não obstante, a taxa de exames conseguidos é habitualmente superior a 95%. Na nossa série foi um pouco inferior - 92% - o que se deve provavelmente à curva de aprendizagem e à inclusão indevida de alguns doentes obesos. Convém acentuar, que a taxa de exames não conseguidos não está habitualmente relacionada com o operador, sexo ou transaminases. Em análise multivariada Foucher et al (24) verificaram que o índice de massa corporal (IMC) superior a 28 P/A² era o indicador de insucesso, o que está de acordo com os nossos resultados, dado que nos doentes em que não conseguimos realizar o FSC, o IMC foi de 31 P/A².

Um estudo recente sugere que o FSC possa ser utilizado em prever as complicações da cirrose hepática, como sejam a ascite e hipertensão portal: doentes com valores mais elevados de KpA teriam doenças mais avançadas: Foucher et al encontraram valores de 27,5 kPa para a presença de varizes esofágicas grandes, 37,5 kPa para os doentes com doença mais avançada (i. e. CHILD B e C), 49,1 kPa com história passada de ascite e 62,7 kPa com carcinoma hepatocelular. Neste estudo, o valor de *cut-off* para F4 (METAVIR) foi de 17,5 kPa, indicando que o valor da elasticidade hepática se correlaciona com os parâmetros clínicos: quanto mais elevado o valor, maior o risco de descompensação e de surgir hipertensão portal com relevância clínica. Para Kazemi et al (25) um valor inferior a 19 KpA quase elimina a probabilidade da presença de varizes esofágicas com VPN de 93%. O nosso estudo não teve cariz prospectivo mas encontramos dois pontos (trombocitopenia e a presença de mais do que um factor etiológico na cirrose), que, de forma indirecta, podem apontar para a validade do FSC como um método de interesse prognóstico, podendo inclusive auxiliar, o clínico, a avaliar com maior precisão a possibilidade de evolução da doença hepática. Com efeito, encontramos valores mais elevados nos doentes com trombocitopenia e naqueles com múltiplos factores fibrogénicos, como seja a associação VHC/álcool, VHB/álcool, ou as co-infecções VHC/VIH, VHB/VHC. Como é sabido, valores mais baixos das plaquetas por um lado, e por outro as co-infecções víricas aliadas ao consumo excessivo de álcool, estão relacionadas com um risco de evolução mais rápida, não só para cirrose mas também para CHC (26,27).

O FSC tem sido aplicado ao estudo de diversas doenças hepáticas, nomeadamente hepatite B com eficiência diagnóstica semelhante à hepatite C (28), esteatohepatite não alcoólica, cirrose biliar primária, colangite escler-

osante primária (23), infecção pelo VIH (29), reinfeção pelo vírus da hepatite C após o transplante, na avaliação da fibrose hepática na doença de Crohn medicada com metotrexato (30) e na cirrose alcoólica. Numa série de 245 doentes alcoólicos o FSC apresentou um VPP de 97% para o diagnóstico de cirrose (31). Tem também um interesse acrescido naquelas patologias em que a execução da biopsia hepática é de elevado risco como seja o caso da hemofilia (32).

A limitação actual da elastografia na obesidade poderá ser ultrapassada com o desenvolvimento de novas sondas, mais aperfeiçoadas do ponto de vista tecnológico. Os dados apontam para que o FSC seja um precioso exame complementar dos clínicos na avaliação do doente hepatológico. Mesmo tendo em conta as suas limitações, o FSC representa um grande progresso na avaliação não invasiva da fibrose hepática (33) podendo no futuro ter outras aplicações como seja a avaliação da eficácia terapêutica de fármacos antifibróticos. Pensa-se que a utilização do FSC venha a dispensar de forma clara a biopsia hepática nalguns casos, não só para o diagnóstico como também para a monitorização da fibrose.

Em conclusão, a elastografia hepática transitória é um exame complementar de fácil execução, não invasivo, de execução rápida, muito bem aceite pelos doentes. Tem boa acuidade para avaliar a fibrose e utilidade clínica para o diagnóstico de cirrose. O FSC revelou-se válido e fiável na avaliação da fibrose hepática, dando a indicação de que um valor superior a 12 kPa é muito sugestivo de cirrose hepática.

Correspondência:

Rui Tato Marinho
Av. Prof. Egas Moniz
1600 Lisboa, Portugal
Tel.: 916984040
E-mail: rui.marinho@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

- Chiaromonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85: 2132-2137.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344: 495-500.
- Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39: 239-244.
- Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic

- yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1: 523-525.
5. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1): 15-20.
 6. Mukherjee S, Sorrell MF. Noninvasive tests for liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2006;26: 337-347.
 7. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
 8. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004;39: 862-863
 9. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 518-526.
 10. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1): 986-992.
 11. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004;29: 97-103.
 12. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29: 1705-1713.
 13. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128: 343-350.
 14. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41: 48-54.
 15. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127: 1724-1732.
 16. Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Gut* 2006;55: 1055-1066.
 17. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 1449-1457.
 18. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques-revisited. *Semin Liver Dis* 2006;26: 318-327.
 19. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42: 838-845.
 20. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41: 175-179.
 21. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55: 403-408.
 22. Ganne-Carrie N, Zioli M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44: 1511-1517.
 23. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Zioli M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43: 1118-1124.
 24. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18: 411-412.
 25. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45: 230-235.
 26. Lu SN, Wang JH, Liu SL, Hung CH, Chen CH, Tung HD, et al. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006;107: 2212-22.
 27. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis c virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33: 562-569.
 28. Marcellin P, de Ledinghen V, Dhumeaux D, Poupon R, Zioli M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan®. *Hepatology* 2005; 42(Suppl): 715A-716A.
 29. Barreiro P, Martin-Carbonero L, Nunez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis* 2006;42: 1032-1039.
 30. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 1621-1628.
 31. Melin P, Dacon A, Gauchet A, Schoeny M, Diebold MD. Dépistage non invasif de la fibrose hépatique. Intérêt du FibroScan® en consultation d'alcoologie. *Alcoologie et Addictologie* 2005;27: 191-196.
 32. Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res* 2006;35: 135-139.
 33. Ghany MG, Doo E. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? *Hepatology* 2005;42: 759-761.