

## Fibrosis hepática en elastografía de transición en niños con anemia falciforme y sobrecarga de hierro

Álvarez OA<sup>1</sup>, Cumming V<sup>1</sup>, Fifi A<sup>2</sup>, Rodriguez MM<sup>3</sup>, Smith L<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hematología Pediátrica, Universidad de Miami, Florida, <sup>2</sup>Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Miami, <sup>3</sup>Patología Pediátrica, Universidad de Miami.

Miami, Estados Unidos.

Email: [ovalvarez2@med.miami.edu](mailto:ovalvarez2@med.miami.edu)

### RESUMEN

Los niños con anemia falciforme (AF) están a riesgo de fibrosis hepática relacionada a sobrecarga de hierro transfusional y requieren monitoreo. Medidas de rigidez del hígado (MRH) < 7kPa y el índice aspartato amino transferasa/plaquetas (APRI) <0.7 están asociados a hígado sin fibrosis según la literatura médica general. Comparamos MRH y APRI como marcadores no invasivos de fibrosis hepática con la biopsia del hígado. Niños falcémicos fueron elegibles si tenían sobrecarga de hierro y excluidos si tenían enfermedad hepática (ejemplo, hepatitis B o C). Se examinaron pruebas de función hepática, contajes plaquetarios, ETs y biopsias hepáticas. La fibrosis fue clasificada con la escala Metavir. Para análisis se usaron pruebas T y coeficientes de correlación de Pearson. Dieciséis niños (10 varones, 6 hembras), edades 10-21 años (media 16.5 años), fueron transfundidos un promedio de 10±4 años y tenían ferritina sérica promedio de 4 784 ± 3 011 ng/mL (rango 693 - 1 1604 ng/mL) a pesar de quelación. Sesenta y un por ciento de las biopsias hepáticas examinadas contenían algún grado de fibrosis. El APRI medio fue 0.35±0.13 (0.13 - 0.61). Las MRH fluctuaron entre 3.5-13.5 kPa, media 7.95 ± 3.65. Todos los niños con MRH > 8.8 pKa (N=5) tuvieron biopsias con fibrosis. La MRH correlacionó significativamente con fibrosis histológica (t=6.96, p<0.0001). También la ferritina sérica correlacionó significativamente con MRH, r=0.75, p=0.0043. APRI no correlacionó con fibrosis histológicas (t=-1.80, p =0.09) o con MRH (r= 0.32, p=0.30). La fibrosis hepática es común en niños con AF y sobrecarga de hierro. La fibrosis histológica correlaciona positivamente con MRH pero no con APRI. La ferritina sérica también correlaciona con MRH. Aunque nuestro tamaño de muestra es

pequeño, la información sugiere que ET puede ser un método no invasivo para monitorear fibrosis hepática en pacientes con AF con sobrecarga de hierro, siendo la biopsias menos necesarias. Se recomiendan más estudios confirmatorios.

2

**Palabras clave:** Elastografía de transición, anemia de células falciformes, fibrosis hepática, sobrecarga de hierro

## INTRODUCCIÓN

Las transfusiones crónicas son uno de los tratamientos más comunes para pacientes con anemia falciforme (AF), usadas mayormente para la prevención de accidentes cerebrovasculares. Por lo tanto, estos pacientes están a riesgo de tener complicaciones relacionadas a la sobrecarga de hierro incluyendo fibrosis hepática. Hay varios métodos para monitorear la sobrecarga de hierro o hemosiderosis incluyendo ferritina sérica y técnicas de resonancia magnética R2 (FerriScan), pero las técnicas no-invasivas para evaluar la fibrosis están mucho menos disponibles. Hasta ahora la biopsia del hígado ha sido la mejor manera para diagnosticar la fibrosis y la cirrosis. Uno de las maneras no invasivas reportadas en la literatura para predecir la fibrosis es el índice aspartato amino transferasa/plaquetas (APRI). APRI <0.7 está asociado a hígado sin fibrosis en la literatura médica general. En los últimos años han surgido también técnicas no-invasivas de ultrasonido (FibroScan) o de resonancia magnética (fuerza de impulso de radiación acústica, ARFI) que brindan la oportunidad para el estudio seriado de los pacientes a riesgo de contraer fibrosis, sin las complicaciones propias de las biopsias como sangrado o limitaciones referentes a muestras poco representativas. El FibroScan o elastografía de transición (ET, Echosens, París, Francia) usa un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. El pulso mecánico produce una onda elástica de frecuencia baja (50 Hz) con una velocidad de propagación que se relaciona directamente con la elasticidad del hígado. A mayor velocidad, mayor es la rigidez del hígado. Las medidas de rigidez < 7kPa correlacionan con hígado sin fibrosis en diferentes enfermedades del hígado. Muchos estudios sobre ET han comparado la rigidez del hígado con los diferentes grados de fibrosis de acuerdo a la escala Metavir.<sup>1-3</sup> En general, valores entre 7-14 kPa predicen la fibrosis y >14 kPa predice la cirrosis. Sin embargo, no hay mucha información de

estas correlaciones en personas con sobrecarga de hierro y anemia falciforme, especialmente en niños, y estos valores pudieran variar. Nuestra hipótesis es que la rigidez hepática correlaciona positivamente con fibrosis hepática diagnosticada por biopsia en niños con drepanocitosis.

## OBJETIVO

Comparar las biopsias del hígado en pacientes pediátricos con drepanocitosis y sobrecarga de hierro con dos medidas no-invasivas de la fibrosis: la rigidez hepática según ET y el índice aspartato amino transferasa/plaquetas (APRI).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio transversal fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Miami. Niños falcémicos fueron elegibles para participar si tenían sobrecarga de hierro debido a transfusiones crónicas y estaban en su estado basal o sin dolor. Eran excluidos si tenían otra enfermedad hepática (ejemplo, hepatitis B, C, VIH o hígado graso). Ninguno tenía historial de secuestro hepático. Después de obtener consentimiento, se examinaron pruebas de función hepática (aspartato amino transferasa, alanina amino transferasa, bilirubina total y directa), hemogramas con contajes plaquetarios, ETs y biopsias hepáticas. Se calculó el APRI por la fórmula  $\text{AST en U/L nivel superior normal AST} \times 40 \text{ U/L/contaje plaquetario en } 10^9 \text{ y multiplicado por } 100$ . La rigidez hepática en kPa se obtuvo adquiriendo la mediana de 10 medidas válidas en tan sólo 5 minutos según la guía de *Echosens* usando *FibroScan 502 Touch*. La fibrosis fue clasificada con la escala Metavir (Estadios o F: F0 ausencia de fibrosis, F1 o leve, con fibrosis portal, F2 fibrosis moderada, con fibrosis periportal, F3 fibrosis grave, con fibrosis en puente y F4 cirrosis). Para análisis se usaron pruebas T y coeficientes de correlación de Pearson.

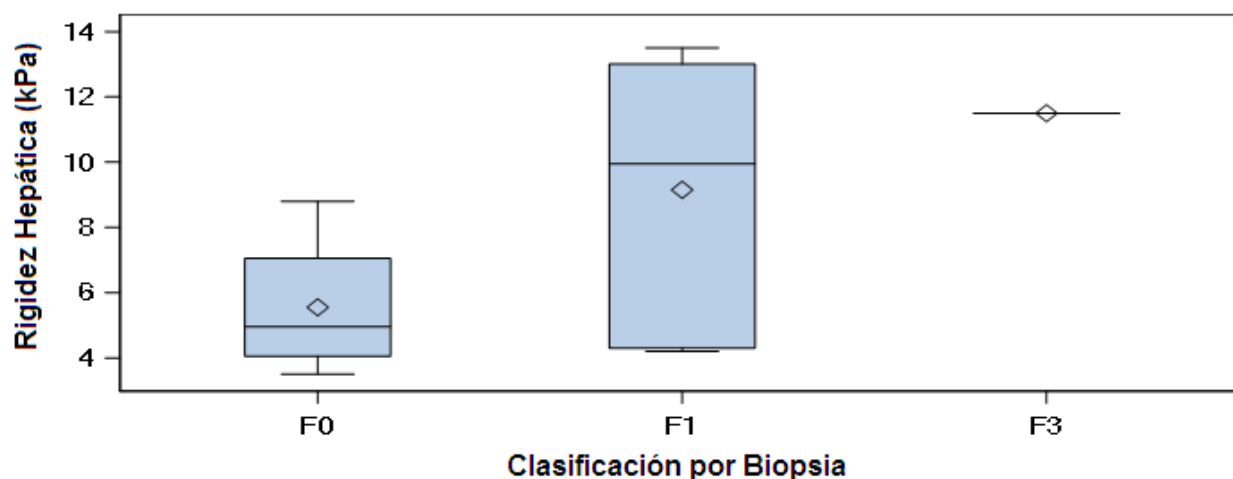
## RESULTADOS

Participaron 16 niños (10 varones, 6 hembras) con hemoglobina SS (N=14), SC (N=1) y S  $\beta^0$ talasemia (N=1), entre las edades de 10-21 años (media 16,5 años), quienes fueron transfundidos un promedio de  $10 \pm 4$  años y tenían ferritina sérica promedio de  $4\,784 \pm 3\,011$  ng/mL (rango 693-1 1604 ng/mL) a pesar de quelación con deferasirox (n=13) o desferoxamina (n=3). Las medias de AST, ALT y plaquetas fueron  $49 \pm 20$  U/L,  $36 \pm 23$  U/L y  $349\,000 \pm 139\,000$

con sus correspondientes rangos 21-84, 8-75 y 118 000-610 000. El AST estuvo elevado a más de 40 U/L en 10/16 (62,5 %) pacientes. El APRI medio fue  $0,35 \pm 0,13$  (0,13-0,61), todos siendo normales. Las medidas de rigidez hepática fluctuaron entre 3,5-13,5 kPa, media  $7,95 \pm 3,65$ . Sesenta y un por ciento de las biopsias hepáticas examinadas contenían algún grado de fibrosis. Los hallazgos de fibrosis fueron leves F1, excepto por un paciente con F3. Todos los niños con rigidez hepática  $>8,8$  pKa (N=5) tuvieron biopsias con fibrosis. La rigidez hepática correlacionó significativamente con fibrosis histológica ( $t=6.96$ ,  $p<0.0001$ ). La gráfica de bloque de caja señala las diferencias en medias y desviaciones estándar de rigidez hepática entre los pacientes con o sin fibrosis histológica.

Figura. Rigidez hepática en comparación con la fibrosis por histología

Las medias y desviación estándar para F0 and F1 fueron  $5,55 \pm 2,29$  kPa y  $9,15 \pm 4,13$  kPa. La ferritina sérica correlacionó significativamente con la rigidez hepática,  $r=0,75$ ,  $p=0,0043$ , asociando la inflamación y la sobrecarga de hierro a la fibrosis. Al contrario del ET, APRI no correlacionó con la fibrosis histológica ( $t= -1,80$ ,  $p =0,09$ ) o con la rigidez hepática ( $r= 0,32$ ,  $p=0,30$ ).



La fibrosis hepática es común en niños con AF y sobrecarga de hierro significativa, ya que alrededor del 60 % de las biopsias demostraron fibrosis, por lo cual presenta una complicación que merece atención.

El estudio reveló que el índice aspartato amino transferasa/plaquetas (APRI) no predijo la fibrosis en nuestros pacientes. Cabe destacar que nuestros pacientes no tenían evidencia de disfunción hepática o trombocitopenia (plaquetas < 100.000), excepto por el paciente con F3 quien tenía hepatomegalia. Sin embargo, la fibrosis histológica correlacionó directamente con la rigidez hepática. Nuestra muestra es insuficiente para poder discriminar entre los diferentes estadios, pero identificó el valor de 8,8 kPa como punto de corte para fibrosis histológica. Debemos señalar que la correlación entre la rigidez hepática y la presencia de fibrosis histológica no fue buena en los 3 pacientes que recibían deferoxamina por razones desconocidas mostrando superposición de casos con fibrosis leves que tuvieron medidas de rigidez hepáticas bajas. Específicamente dos de ellos tuvieron valores de 4 kPa; sin embargo, se encontró fibrosis grado 1; uno de los pacientes tenía un índice de masa corporal (IMC) superior a 28 kg/m<sup>2</sup> que pudiera haber contribuido a un resultado no fiable, aunque por lo regular en obesidad los valores de la rigidez hepática tienden a aumentar y no a disminuir. El tercer niño tenía cambios degenerativos de aerostación y de hepatitis crónica y una rigidez hepática de 8,8 kPa. Estos cambios crónicos pudieran haber elevado el resultado a una velocidad superior a 7kPa. La ferritina sérica también correlacionó con la rigidez hepática.

## CONCLUSIONES

Aunque el tamaño de muestra es pequeño, la información sugiere que ET puede ser un método no invasivo para monitorear fibrosis hepática en pacientes con AF con sobrecarga de hierro, siendo las biopsias menos necesarias.

## RECOMENDACIONES

Este es un buen comienzo para la pesquisa de fibrosis asociada a sobrecarga de hierro especialmente si queremos evitar la biopsia de hígado, en base a otros estudios de diferentes patologías y en base a nuestros estudios preliminares. Recomendamos hacer más estudios para confirmar estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drasar E, Fitzpatrick E, Gardner K, Awogbade M, Dhawan A, Bomford A, et al. Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques. *Br J Haematol.* 2017; 176: 643-50.
2. Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, et al. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2013 Jul; 57 (1): 109-13.
3. Koh C, Turner T, Zhao X, Minniti CP, Feld JJ, Simpson J, et al. Liver stiffness increases acutely during sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Hematol.* 2013; 88: E250-4.