

La hepatología
molecular:
un enfoque
multidisciplinar

Marcadores séricos de fibrosis hepática

MARTHA ELOÍSA RAMOS MÁRQUEZ
BLANCA ESTELA BASTIDAS RAMÍREZ
MA. DEL CARMEN CARRILLO PÉREZ

MARCADORES SÉRICOS DE FIBROSIS HEPÁTICA

El daño crónico que conduce a fibrosis en el hígado se da en respuesta a una variedad de patologías, entre ellas, hepatitis virales (especialmente B y C), abuso en el consumo de alcohol, esquistosomiasis, toxicidad por fármacos, enfermedades metabólicas debidas a una sobrecarga de hierro o cobre, ataque autoinmune a hepatocitos o al epitelio del conducto biliar o anomalías congénitas (1).

La fibrosis se desarrolla con diferentes patrones espaciales. La fibrosis que es consecuencia de la infección viral crónica se concentra inicialmente alrededor del espacio porta, mientras que la fibrosis que es secundaria a daño metabólico o tóxico se localiza en áreas centrolobulares (2).

La fibrosis hepática es un proceso dinámico que se caracteriza por un exceso en la acumulación de proteínas de la matriz extracelular, especialmente colágena tipo I y III, así también como otros constituyentes de la matriz

extracelular como proteoglicanos, fibronectina, laminina (3).

Aunque todos los tipos celulares del hígado juegan papeles individuales en la respuesta del huésped al daño, y como tal produce varios factores que activan la cascada fibrogénica, principalmente un tipo celular, las células estelares hepáticas (CEH) es responsable de la acumulación excesiva de componentes de tejido conectivo. La matriz extracelular por sí misma juega un papel importante en la fibrosis hepática. La matriz extracelular sirve como un sitio de almacenamiento para citocinas y factores de crecimiento por lo que el daño tisular puede inducir su liberación. Este evento puede ser la señal inicial para el proceso de reparación del tejido, antes de la activación de las células en el hígado y/o la llegada de células inflamatorias.

Por otra parte, ya que varios factores están involucrados en el proceso de fibrosis, es difícil evaluar la actividad fibroproliferativa. La biopsia hepática se considera como el

RESUMEN

La fibrosis hepática progresiva es la principal causa de insuficiencia del órgano en enfermedades hepáticas crónicas de cualquier etiología. La fibrosis se desarrolla con diferentes patrones espaciales y es una consecuencia de los diferentes mecanismos prevalentes de acuerdo con las diversas causas del daño al parénquima. La biopsia hepática es el estándar de oro para evaluar la actividad inflamatoria y el estado de fibrosis. Sin embargo, esta metodología se asocia con morbilidad y mortalidad, por lo que existe la necesidad de métodos no invasivos. "Marcadores séricos" se refiere a la determinación de una o más moléculas en una muestra de sangre o suero como un marcador de fibrosis en el hígado. Las posibles aplicaciones de marcadores no invasivos incluyen tanto la evaluación inicial como el monitoreo de la terapia antiviral y antifibrotica y, adicionalmente pueden dar nueva información acerca de la historia natural de la progresión y regresión de la fibrosis hepática.

Palabras clave: fibrosis hepática, marcadores séricos, daño hepático, YKL-40, PIINP.

ABSTRACT

Progressive liver fibrosis is the main cause of organ failure in chronic liver diseases of any etiology. Fibrosis develops with different spatial patterns and it's a consequence of different prevalent mechanisms according to the diverse causes of parenchymal damage. Liver biopsy is the gold standard method to assess inflammatory activity and fibrosis stage, but this is associated with morbidity and mortality. There is a compelling need for non-invasive methods of liver fibrosis given the limitations of currently available methods of fibrosis assessment. "Serum markers" broadly refers to the measurement of one or more molecules within a blood or serum sample as a surrogate marker of fibrosis in the liver. Possible applications of non-invasive markers will include both the initial assessment and monitoring of antiviral of antifibrotic therapy, and may additionally provide new information about the natural history of fibrosis progression and regression.

Key words: Hepatic fibrosis, serum markers, hepatic injury, YKL-40, PIINP.

estándar de oro para el diagnóstico de fibrosis, además, es de vital importancia para monitorear la progresión de la fibrosis. Desafortunadamente, este procedimiento es invasivo, es propenso a complicaciones que incluyen hemorragia y muerte (4) y tiene un alto riesgo de error de muestreo (5). Además, en algunos grados de fibrosis no es conveniente utilizarlo como un método de rutina para el diagnóstico, evaluación y supervisión de la enfermedad en la práctica clínica (4).

En los últimos años se han propuestos diferentes marcadores séricos de fibrosis hepática y fibrogénesis como una alternativa viable de la biopsia hepática, entre ellos se encuentran YKL-40 (glicoproteína-39 de cartílago de humano) y PIINP (péptido amino terminal de la procólágena tipo III).

YKL-40

YKL-40 es un miembro de la familia de las glicohidrolasas 18, es un factor de crecimiento de células de tejido conectivo y células endoteliales, también es un factor potente de migración para células endoteliales. Estudios hemodinámicos han demostrado que YKL-40 es liberado del área hepatoesplénica y estudios inmunohistoquímicos de biopsias de hígado han mostrado tinción positiva para YKL-40 en áreas con fibrosis, particularmente en áreas con fibrogénesis. Nojgaard *et al* (6), sugieren que YKL-40 es secretado por las CEH, las cuales se piensa son el principal efector celular en la fibrogénesis hepática. El patrón de expresión en estados normales y de enfermedad sugiere que podría funcionar en la remodelación o degradación de la matriz extracelular (7). YKL-40 puede ser secretada por macrófagos y por neutrófilos activados. Nojgaard *et al* (6), postulan que los niveles altos de YKL-40 en pacientes con hepatitis alcohólica se debe probablemente a una secreción tanto de las CEH como de células inflamatorias. Estos mismos autores describen que los niveles altos de YKL-40 en pacientes alcohólicos con fibrosis hepática se deben probablemente a un aumento en la cantidad de CEH reclutadas que producen componentes de la matriz extracelular y factores de crecimiento. Los niveles séricos de YKL-40 se asocian con la presencia de fibrosis y por lo tanto, YKL-40 se puede utilizar como un marcador de fibrosis, pero no puede discriminar entre el grado de fibrosis.

En estudios realizados por Johansen *et al* (8), en los que analizaron los niveles séricos de YKL-40 en pacientes con cirrosis por alcohol encontraron que los niveles de YKL-40 aumentaron significativamente cuando se compararon con el grupo control. Además, los niveles de YKL-40 en la vena hepática fueron más elevados que los niveles en cualquier otra parte tanto en pacientes como en controles, lo que demuestra la liberación de YKL-40 en el área hepatoesplénica y, los niveles más altos de YKL-40 se encontraron en pacientes con grados moderado y severo de fibrosis. Finalmente, estos autores concluyen que los altos niveles séricos de YKL-40 en pacientes con cirrosis por alcohol pueden reflejar la remodelación de la fibrosis hepática.

Tran *et al* (9), encontraron que la severidad del grado de fibrosis es asociado con niveles elevados de YKL-40. Así mismo, concuerdan con las observaciones de Johansen *et al* (8), en cuanto a que los niveles elevados de YKL-40 pueden reflejar la remodelación de la fibrosis hepática en pacientes

alcohólicos.

Por otra parte, Johansen *et al* (10), determinaron los niveles séricos de YKL-40 en pacientes con diferentes patologías hepáticas. Estos autores encontraron que los niveles más elevados de YKL-40 estuvieron en pacientes con cirrosis más hepatitis alcohólica, seguido por pacientes con cirrosis por alcohol, pacientes con fibrosis únicamente y, además, estos valores fueron significativamente más elevados que en pacientes con hígado graso, pacientes con hepatitis viral sin fibrosis o sujetos sanos, de tal manera que los niveles más altos de YKL-40 correlacionaron con los grados más altos de fibrosis en los pacientes estudiados.

YKL-40 es un marcador interesante, ya que en los estudios de Nojgaard *et al* (6), se demuestra una fuerte asociación entre la sobrevida a corto plazo y los niveles altos de YKL-40 en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.

PIINP

PIINP es el propéptido amino-terminal de la procólágena tipo III, es el producto que se libera durante la conversión de la procólágena tipo III en colágena tipo III, la cual es un componente de la matriz extracelular que se deposita en el espacio de Disse y es producida por las CEH (11).

Existen diversos estudios en donde se demuestra la importancia de la determinación del PIINP en pacientes con fibrosis hepática.

Stickel *et al* (12), estudiaron los niveles de PIINP en pacientes con enfermedad hepática alcohólica y encontraron los niveles más altos en estos pacientes cuando se compararon con el grupo control. Además, el PIINP reveló una correlación significativa con los niveles séricos de TGF- β . La correlación entre estas dos moléculas enfatiza el papel del PIINP en la fibrogénesis hepática.

Por otra parte, Serejo *et al* (13), realizaron un estudio en el que analizaron el efecto del interferón $\alpha 2b$ (INF- $\alpha 2b$) en pacientes con hepatitis C. Estos autores utilizaron al PIINP como marcador para evaluar el efecto del tratamiento. Se encontró que al final de la terapia el PIINP tuvo un valor predictivo para distinguir los pacientes que tuvieron una respuesta sostenida al tratamiento de los que sufrieron recaída. Durante el seguimiento, PIINP permaneció en niveles más bajos en los pacientes con respuesta sostenida que los que sufrieron recaída. Estos autores concluyen que PIINP es un método útil, no invasivo para evaluar seriamente la fibrogénesis en pacientes con hepatitis C crónica tratados con INF.

En el estudio realizado por Nojgaard *et al* (6), donde se determinaron los niveles séricos de PIINP en pacientes con enfermedad hepática alcohólica se encontró que los niveles más bajos de PIINP correspondieron a pacientes que presentaron únicamente esteatosis o sin fibrosis, mientras que los niveles más altos se encontraron en los pacientes con cirrosis en combinación con hepatitis alcohólica. Los niveles séricos de PIINP fueron en algunos grados también asociados con diferentes estados de fibrosis. En este estudio también se encontró que los pacientes con niveles altos de PIINP tuvieron un tiempo de sobrevida más corto que los pacientes con niveles séricos de PIINP normal. Además, se encontró que los niveles séricos de PIINP disminuyeron a

través del tiempo, esto se explica de la siguiente manera: la composición del tejido fibrótico varía dependiendo de la madurez en que se encuentre. El tejido fibrótico inmaduro consiste predominantemente de colágena tipo III, mientras que el tejido fibrótico maduro tiene una relación de colágena tipo III:I más baja, esto es, que la producción de colágena tipo III disminuye y la producción de colágena tipo I aumenta. La información antes mencionada es importante si el PIIINP es utilizado como un marcador de seguimiento de la fibrosis.

De lo anteriormente expuesto, se puede concluir que la determinación de los niveles séricos de γ KL-40 y PIIINP puede conducir a la identificación de pacientes alcohólicos con riesgo alto de progresión hacia una enfermedad hepática más seria y por lo tanto, a un pronóstico menos favorable.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Zhen M, Cai W, Weng H, Liu R. Determination of serum fibrosis indexes in patients with chronic hepatitis and its significance. *Chin Med J*, 2003;116(3):346-349.
2. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis*, 2004;36(4):231-242.
3. Kershenovich SD, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann Hepatol*, 2003;2(4):159-163.
4. Poynard T, Raiziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Con J Gastroenterol*, 2000;14:543-548.
5. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Copan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*, 1986;1(8480):523-525.
6. Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U. Serum levels of γ KL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2003;39:179-186.
7. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sorensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, Calafat J, Borregaard N. γ KL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998;110(4):351-360.
8. Johansen JS, Moller S, Price PA, Bendtsen F, Junge J, Garbarsch C, Henriksen JH. Plasma γ KL-40: a new potential marker of fibrosis in patients with alcoholic cirrhosis?. *Scand J Gastroenterol*, 1997;32(6):582-590.
9. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, Bajoan EM, Demuth N, Longo F, Rampal P. Chondrex (γ KL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000;12(9):989-993.
10. Johansen JS, Christofferson P, Moller S, Price PA, Henriksen JH, Garbarsch C, Bendtsen F. Serum γ KL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol*, 2000;32(6):911-920.
11. Smedsrod B. Aminoterminal propeptide of Type III procollagen is cleared from the circulation by receptor-mediated endocytosis in liver endothelial cells. *Coll Relat Res*, 1988;8:375-388.
12. Stickel F, Urbaschek R, Schuppan D, Poeschl G, Oesterling C, Conradt C, McCuskey RS, Simanowski UA, Seitz HK. Serum collagen type VI and XIV and hyaluronic acid as early indicators for altered connective tissue turnover in alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*, 2001;46(9):2025-2032.
13. Serejo F, Costa A, Olivera AG, Ramalho F, Batista A, De Moura MC. Alpha-interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C: clinical significance of the serum N-terminal propeptide of procollagen type III. *Dig Dis Sci*, 2001;46(8):1684-1689.

MARTHA ELOISA RAMOS MÁRQUEZ¹
BLANCA ESTELA BASTIDAS RAMÍREZ²
MA. DEL CARMEN CARRILLO PÉREZ³

¹ Profesor Investigador Titular A. Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

² Profesor Investigador Titular A. Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

³ Profesor Investigador Asociado C. Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

CORRESPONDENCIA

Martha Eloisa Ramos Márquez.

Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

Sierra Mojada # 950. Edif. Q, 2do. Nivel. Col. Independencia, C.P. 44340. Guadalajara, Jal.

Tel/fax: (33)3617-7076.

Correo electrónico: eloisa@cucs.udg.mx

CONFLICTO DE INTERÉS NO DECLARADO



Eduardo Viana