

CORIJAREA MEDICAMENTOASĂ A SINDROMULUI HEPATO-PULMONAR

Olga Ciobanu

(Cond. șt., dr. în medicină, conf. universitar Eugen Tcaciuc)

Catedra Medicină Internă nr.5 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Evaluation of drug treatment in hepatopulmonary syndrome

Evaluation of drug treatment in hepatopulmonary syndrome is not enough studied. Has been analyzed recent studies of drugs which are used in treatment of pulmonary vascular pathology, which includes also hepatopulmonary syndrome. Studies were done on small groups of patients and results are not concludent. Use of pentoxifiline can be most efficient in decreasing of hepatopulmonary syndrome, but is necessary to do suplimentary multidirectional study of the efficiency of treatment of hepatopulmonary syndrome.

Rezumat

Corijarea tratamentului medicamentos în sindromul hepatopulmonar este puțin studiat. Am analizat studiile recent efectuate și preparatele utilizate în patologia vasculară pulmonară care include sindromul hepato-pulmonar. Studiile s-au efectuat pe loturi mici de pacienți și rezultatele s-au dovedit a fi neconcludente. Administrarea pentoxifilinei se pare a fi cea mai reușită în diminuarea sindromului hepato-pulmonar, dar este necesară efectuarea cercetărilor suplimentare multidirecționale îndreptate spre corijarea sindromului hepato-pulmonar.

Actualitatea temei

Este cunoscut faptul că mortalitatea pacienților cu ciroză hepatică deține locul întâi în cadrul bolilor aparatului digestiv și că cauza principală de deces a bolnavilor cu ciroză hepatică sunt complicațiile grave ale sindromului de hipertensiune portală (HTP).

Hipertensiunea portală atât în ciroza hepatică, cât și cea necirogenă induce dereglări circulatorii sistemice și regionale. În hemodinamica splanhnică are loc o creștere a rezistenței vasculare portale și o creștere a debitului venos portal. În hemodinamica sistemică se instalează vasodilatație arterială, creșterea volumului plasmatic, reducerea rezistenței vasculare sistemice, creșterea debitului cardiac, reducerea tensiunii arteriale medii și creșterea frecvenței cardiace. În fluxurile sanguine regionale are loc creșterea fluxului sanguin muscular, reducerea fluxului cerebral și flux sanguin renal variabil(18,19). Modificările vasculare pulmonare sunt reprezentate prin sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea porto-pulmonară.

Analiza patogeniei dereglărilor vasculare intrapulmonare în ciroza hepatică și hipertensiunea portală ne conduc spre următoarele:

- a. incompetența ficatului afectat de a îndepărta din circulație agenții vasodilatatori pulmonari;
- b. producerea de către ficat a unor substanțe circulante cu potențial vasodilatator;
- c. inhibarea de către ficat a agenților vasoconstrictori circulanți.

Opțiunea terapeutică la această categorie de pacienți este îndreptată în primul rând asupra diminuării gradului de avansare ale principalelor complicații ale hipertensiunii portale, progresarea cărora pun în pericol viața pacienților.

Ținta tratamentului medicamentos trebuie să fie pe de o parte blocarea sau modularea producției de substanțe implicate în apariția modificărilor hemodinamicii pulmonare, iar pe de altă parte terapia medicamentoasă necesită a fi îndreptată spre descreșterea HTP.

Obiectivul acestei lucrări este de a evidenția diferite aspecte a corijării tratamentului medicamentos contemporan în sindromul hepatopulmonar.

Material și metode de cercetare

O analiză a literaturii științifice și recomandările cele mai recente asupra acestei teme au fost căutate prin intermediul programului HINARI și Google Scholar cu ajutorul cuvintelor cheie ca: sindromul hepato-pulmonar, ciroza hepatică, tratamentul contemporan al cirozei hepatice. Lista de referințe din fiecare articol a fost examinată în căutarea referințelor suplimentare.

Rezultatele obținute

Au fost efectuate numeroase studii unde s-a cercetat eficacitatea tratamentului cu diverse grupe de medicamente, care teoretic ar diminua exprimarea dereglărilor vasculare pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.

Pacienții cu SHP demonstrează o reducere semnificativă a capacității de efort cauzată de circulația pulmonară anormală. Șunturile arteriovenoase în pulmoni sunt utilizate în timpul efortului și duc la înrăutățirea schimbului gazos și la hipoxemie arterială. Patogenia SHP nu este pe deplin clară. Se presupune că mediatorul citokina ar juca rolul cheie în apariția SHP. Endotelina-1 și interacțiunea tumor necrosis factor (TNF), provenind din vasele pulmonare, contribuie la dezvoltarea SHP. O altă sursă de producere a TNF e cauzată de stimularea endotoxinei celulelor Kupfer din ficatul afectat (20).

Agenții vasodilatatori posibil implicați sunt numeroși, dar se pare că rolul principal în acest proces ar fi deținut de oxidul nitric (NO). Pe modele experimentale s-a demonstrat creșterea activității nitric oxid sintetazei endoteliale (eNOS) în arteriolele pulmonare intralobare, cât și afectarea la acest nivel a vasoconstricției induse de fenilefrină (17).

În mod normal, patul vascular pulmonar nu este expus unor cantități mari de produse bacteriene: acestea sunt filtrate la nivelul ficatului, unde celulele Kupfer îndepartează din circuitul sanguin aproape toate bacteriile intestinale și endotoxinele bacteriene. În ciroza hepatică, dezvoltarea șunturilor portosistemice și scăderea dramatică a capacității fagocitare a ficatului permit bacteriilor și endotoxinelor bacteriene să pătrundă în circulația pulmonară. În această situație, plămânul îndepartează din circulație bacteriile de proveniență intestinală și endotoxinele, compensând astfel scăderea funcției fagocitare a ficatului. Această creștere a activității fagocitare pulmonare se realizează printr-o acumulare masivă intravasculară de macrofage care aderă la endoteliul pulmonar. În timpul fagocitozei, macrofagele fagocitate eliberează în mediul extracelular numeroase produse de secreție, între care citokine și oxid nitric.

Experimenatal, administrarea metilesterului de N (G)-nitro-L-arginină, care normalizează producția de NO pulmonar, previne instalarea SHP la șobolanii cirofici (7,9). Pe de altă parte, folosirea chinolonelor (Norfloxacină), ameliorează saturația cu O₂ datorită inhibiției translocării bacteriilor Gram – din intestin în circulația pulmonară, generatoare de oxid nitric.

O nouă direcție terapeutică pare a fi administrarea tratamentului anti-TNF. Speranțe promițătoare ne oferă implimentarea tratamentului cu Pentoxifilină, care fiind un inhibitor al fosfodiesterazei blochează sinteza TNF și oxidului nitric. Pentoxifilina a prevenit dezvoltarea SHP și a atenuat expresia SHP la pacienții cu ciroză hepatică. În 2008, Gupta și colegii săi au efectuat un studiu în care au evaluat eficacitatea tratamentului cu pentoxifilină la pacienții cu SHP. În studiu au fost incluși 71 pacienți, din aceștia 21 pacienți prezentau SHP manifest și 50 pacienți – SHP subclinic. Criteriile de includere în studiu au fost următoarele: PaO₂ < 80 mmHg și ecocardiografia de contrast pozitivă.

Pentoxifilina a fost administrată în doză de 400 mg de 3 ori în zi pe o perioadă de 3 luni. Pacienții au fost monitorizați pentru efecte adverse. Ciroza a fost diagnosticată clinic, biochimic, histologic și imagistic. Endoscopia digestivă superioară și măsurările gradientului presiunii venoase hepatice au fost utilizate pentru aprecierea hipertensiunii portale. Radiografia toracelui și testele funcției pulmonare au fost folosite pentru excluderea bolilor pulmonare primare.

Rezultatele au demonstrat că aproximativ 90% de pacienții cu SHP după 3 luni de tratament cu pentoxifilină au atins un răspuns terapeutic semnificativ cu îmbunătățirea simptomaticeii(20).

Alte studii au cercetat contribuția peptidului intestinal vasoactiv (VIP), substanței P și factorului natriuretic atrial ca agenți etiologici în procesul dilatării microvasculare pulmonare în ciroza hepatică (13,14).

Almetrin bimesilat un vasoconstrictiv selectiv pulmonar, a fost utilizat la pacienții cu ciroză hepatică. Acest preparat a fost administrat în doză zilnică de 50-100 mg de 2 ori în zi timp de 3-5 săptămâni. Au fost evaluate gazele sanguine și doar la un singur pacient din 5 a fost evidențiată o ameliorare a oxigenării ($<10\text{mmHg PaO}_2$) în clinostatism (4,5).

A fost utilizat cu rol în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și a presiunii în artera pulmonară, Octrotidul (analog al somatostatinei), dar fără efect în îmbunătățirea oxigenării la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar.

A fost utilizată prostoglandina, un vasoconstrictor pulmonar care a fost administrată i/v timp de 30 min. Apoi urmată de administrarea orală a Indometacinei 75 mg pe zi, timp de 6 zile după care a fost înregistrată îmbunătățirea oxigenării sîngelui arterial (44-50mmHg) și o ușoară reducere a gradientului alveolar-arterial (81-76mmHg) la pacienții cu sindrom hepato-pulmonar (12,13).

Un blocant al receptorilor AT-I antagonist al angiotensinei II, losartanul induce o contracție a celulelor hepatice stelate care sunt considerate ca reglatori ai fluxului sanguin sinusoidal (8, 9, 10), deasemeni descrește secreția aldosteronului și concomitent cu accelerarea eliminării natriului și apei micșorează gradul hidremiei și descrește presiunea portală în ciroza hepatică.

Administrarea de *albastru de metilen* în perfuzie 5 mg/kgc timp 15 min. (capabil de a inhiba activarea de către Oxid Nitric a guanilatciclazei) s-a însoțit de ameliorarea hipoxemiei la un număr redus de pacienți.

Fenilefrina, ameliorează schimbul de gaze în circulația pulmonară însă intensifică instalarea circulației hiperdinamice la pacienții cu ciroză hepatică.

Tamoxifenul, a fost administrat pentru a scădea nivelul estrogenilor acumulați în exces în ciroza hepatică însă s-a dovedit a fi neefectiv în ameliorarea simptomatocii la acești pacienți.

Din procedeele intervenționale s-a utilizat șuntul portosistemic transjugular intrahepatic (TIPS) care prin reducerea hipertensiunii portale, indirect, ameliorează manifestările clinice la pacienții cu sindrom hepatopulmonar (9,10).

În tratamentul sindromului hepato-pulmonar singura metodă care s-a demonstrat în mod cert a fi eficientă este transplantul hepatic.

Discuții

Gupta și colegii săi au demonstrat că la pacienții cu SHP după 3 luni de tratament cu pentoxifilină a fost atins un răspuns terapeutic semnificativ cu îmbunătățirea simptomatocii și semnelor clinice aproximativ la 90 % pacienți, mai mult ca atât a fost ameliorată toleranța la efort fizic și inducerea hipoxemiei arteriale.

Transplantul hepatic este unică opțiune terapeutică eficientă în SHP. De obicei, mortalitatea este în creștere după transplant la pacienții cu SHP și transplantul nu este eficient în reversibilitatea SHP. Studiile mici nerandomizate aveau raporturi insuficient de eficiente cu utilizarea simpatomimeticilor, somatostatinei, almitrinei, indometacinei și plasmoferezei. Inhibitorii de oxid nitric au arătat rezultate variabile.

Reproducerea oxidului nitric în pulmoni la pacienții cu ciroza hepatică se atribuie inducției macrofagelor intravasculare de oxid nitric sintetaza inductibil care se acumulează în vasele pulmonare. De când TNF este potențial inductor al oxid nitric sintetazei (activator în macrofage), inhibarea TNF poate preveni reproducerea oxidului nitric pulmonar, în așa fel prevenind sau atenuând SHP.

Concluzii

Sindromul hepato-pulmonar trebuie luat în calcul la orice pacient cu boală hepatică cronică și hipertensiune portală la care se constată hipoxemie arterială semnificativă ce nu are

substrat restrictiv și alte afecțiuni cardio-pulmonare concomitente. În prezent, criteriile de diagnostic în sindromul hepato-pulmonar sunt standartizate, iar diagnosticul paraclinic, odată cu suspiciunea clinică, este accesibil.

În tratamentul sindromului hepato-pulmonar cât și a hipertensiunii porto-pulmonare singura metodă care s-a demonstrat în mod cert a fi eficientă este transplantul hepatic. Totodată sunt necesare elaborarea a noi metode farmacologice în diminuarea avansării SHP.

Bibliografie

1. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlegelformigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884; 49: 1457-1458.
2. Rydell R., Hoffbauer F.W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am. J. Med.* 1956; 21: 450-460.
3. Eriksson S.L., Sodermann C., Wahren J. Et al. Is hypoxemia in cirrotic patients due to a functional hepatopulmonary syndrome? *J. Hepatol.* 1989; 7 (Suppl.): 529.
4. Varghese R. Hepatopulmonary syndrome past to present. *Ann. Hepatol.* 2007; jul-september; 6 (3); 135-142.
5. Krowka M. J., Cortese D. A. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528.
6. Galie N., Torbicki A., Barst R., Dartevelle Ph., Higenbottam H. T., Olschewski H., Peacock A., Pietra G., Rubin L. J., Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2004; 25 (24): 2243-2278; 2:10.1016/j.
7. Brussino L., Bucca C. et al. Effect of dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N (G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362:43.
8. Kruger S., Teuber G., Wagner T. Das hepatopulmonale Syndrom. *Deutsches Arzteblatt* 2002; 99: 1517-1522.
9. Rolla G., Brussino L., Bucca C. The hepatopulmonary syndrome. *Forum* 1998; 8: 84-92.
10. Almoosa K.F. The hepatopulmonary syndrome. *Hospital Physician* 2000; 11: 23-30.
11. Dziejczko A., Bartuzi Z. Hepatopulmonary syndrome – known symptoms and new name. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2002; 3: 121-127.
12. Bruix J., Bosch J., Kravetz D. et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1985; 88: 430-435.
13. Eriksson L.S., Hagenfeld M., Mut V., Wahren J. Influence of vasoactive intestinal peptide (VIP) on splanchnic and central hemodynamics in healthy subjects. *Peptides* 1998; 10:481-484.
14. Marco J., Diego J., Viluaneva M.J. et al. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N. Eng. J. Med.* 1973; 289: 107-111.
15. Claria J., Jimenez W., Ros J. et al. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxid. *Hepatology* 1992; 15: 343-349.
16. Rolla G., Brussino L. et al. Exhaled nitric oxid and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842-847.
17. Fallon M.B., Abrams G.A. et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 606-614.
18. Moller S., Krag A., Henriksen J., Bendtsen F. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42:419-427.
19. Golbin J.M., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension. *Clin. Chest.* 2007; March; 28(1): 203-218, IX

20. Gupta L., Kumar A. Pentoxifylline Therapy for Hepatopulmonary Syndrome: A Pilot Study. ARCH INTERN MED. 2008; 168 (16), p.1820-1823.

MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE ALE INFECȚIEI HEPATICE VIRALE B

Iulianna Lupașco¹, Elena Chirvas^{1,2}

Laboratorul de gastroenterologie¹, Catedra boli interne № 4²

Summary

Extrahepatic manifestations of hepatitis B virus infection

The replication of hepatitis B virus infection is prevalent hepatic, more rarely extrahepatic. The extrahepatic replication causes extrahepatic lesions in patients with chronic hepatitis B virus infection, as well as different cutaneous affections, hemorrhagic vasculitis, periarteritis nodosa, glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, etc. The disorders in immune system are included into pathogenetic mechanism of chronicisation and progression of viral hepatitis too, especially the autoimmune phenomena.

The presence of extrahepatic manifestations is the confirmation of autoimmune mechanisms triggered in patients with virus infection B.

Rezumat

Replicarea virusului hepatitei virale B este prevalent hepatică, mai rar extrahepatică. Replicarea extrahepatică poate provoca leziuni extrahepatice la pacienți cu hepatite cronice virale B, precum diferite afectări cutanate, vasculite hemoragice, periarteriite nodoase, glomerulonefrite, tiroidite autoimune etc. În mecanismul patogenetic al cronicizării și progresării hepatitelor virale sunt incluse și dereglările în sistemul imun, în particular fenomenele autoimune. Ca o confirmare a mecanismelor autoimune declanșate la pacienții cu infecția virală B este prezența manifestărilor extrahepatice.

Actualitatea

Una din cele mai importante cauze în apariția patologiei hepatice este infecția virală, condiționată de virusurile B, C și D.

Replicarea VHB este prevalent hepatică, mai rar extrahepatică, și se desfășoară în nucleul și citoplasma celulei – gazdă. Replicarea VHB extrahepatică are loc în sistemul limfatic periferic (ganglioni, splină, măduvă, monocite), dar prezintă de asemenea în rinichi, creier, pancreas, ce provoacă leziuni extrahepatice la pacienți cu hepatite cronice virale B(1).

În mecanismul patogenetic al cronicizării și progresării hepatitelor virale sunt incluse și dereglările în sistemul imun, în particular fenomenele autoimune. Este cunoscută concepția viruso-imunologică a afectării ficatului de către virusul B. S-a stabilit că virusul B nu posedă acțiune citopatică directă, hepatotoxicitatea fiind indusă de răspunsul imun asupra hepatocitului infectat, inclusiv fiind prezente și reacțiile autoimune. S-au constatat particularitățile evoluției hepatitei cronice B în Moldova, care decurge cu un component autoimun manifest, care contribuie la dezvoltarea manifestărilor extrahepatice.

Autoimunitatea declanșată de infecțiile virale este unanim acceptată și demonstrată de relația fenomenelor autoimune cu infecția virală. Dezechilibrul sistemului imunoreglator din HC virale este similar cu anomaliile HC autoimune. Mecanismul declanșării reacțiilor autoimune de către infecția virală este explicat în felul următor. În faza inițială a infecției ca răspuns la pătrunderea virusului în organism se observă creșterea sintezei unui șir de citochine și gama interferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA a clasei a II-a pe hepatocite. Hepatocitele la rândul lor capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare. În fazele mai tardive ale infecției se includ mecanismele imune specifice celulare și umorale. Având în vedere că mulți viruși produc proteine, asemănătoare după structura