

## SINDROMUL HEPATO-RENAL

### HEPATORENAL SYNDROME

**Victor COJOCARU<sup>1</sup>, Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Mihail BORȘ<sup>2</sup>, Vladimir CAZACOV<sup>2</sup>, Alexandru FERDOHLEB<sup>2</sup>**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

<sup>1</sup>-dr. hab. în medicină, profesor universitar;

<sup>2</sup>- dr. în medicină conferențiar universitar

#### Summary

Hepatorenal syndrome (HRS) is a common complication of advanced cirrhosis, characterised by renal failure and major disturbances in circulatory function. Renal failure is caused by intense vasoconstriction of the renal circulation. The diagnosis of HRS is currently based on the exclusion of other causes of renal failure. The prognosis is very poor, particularly when there is rapidly progressive renal failure (type 1). Liver transplantation is the best option in patients without contraindications to the procedure, but it is not always possible owing to the short survival expectancy. Therapies introduced during the past few years, such as vasoconstrictor drugs (vasopressin analogues,  $\alpha$ -adrenergic agonists) or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt, are effective in improving renal function. Nevertheless, liver transplantation should still be done in suitable patients even after improvement of renal function because the outcome of HRS is poor.

#### Rezumat

Sindromul hepatorenal (SHR) este o complicație comună de ciroză avansată, caracterizată prin insuficiență renală și tulburări majore în funcția circulatorie. Insuficiență renală este cauzată de vasoconstricție intensă de circulație renală.

Diagnosticul de HRS se bazează, în prezent, pe excluderea altor cauze de insuficiență renală. Prognosticul este foarte rezervat, în special atunci când există insuficiență renală rapid progresivă (tipul 1). Transplantul hepatic este cea mai bună opțiune în cazul pacienților fără contraindicații la procedură, dar nu este întotdeauna posibilă din cauza speranței de supraviețuire pe termen scurt. Terapiile introduse în ultimii ani, cum ar fi drogurile vasoconstrictoare (analogi de vasopresina, agoniști  $\alpha$ -adrenergice) sau șunt transjugular intrahepatic portosistemic, sunt metode eficiente în îmbunătățirea funcției renale.

#### Definiții

Sindromul hepatorenal (SHR) este definit ca insuficiența renală care apare în prezența unei boli hepatice severe, acute sau cronice, în absența unei patologii renale preexistente. Termenul este, adesea, utilizat pentru orice tip și grad de insuficiență renală care apare în acest context. Totuși, insuficiența renală care apare în ciroza decompensată cu ascită, nu este clasată ca sindrom hepatorenal decât în aproximativ 20% din cazuri, în celelalte situații fiind vorba de insuficiență prerenală (42%) sau necroză tubulară acută (38%). Probabilitatea apariției SHR la pacienții cu ciroză este 18% la 1 an și 39% la 5 ani, prognosticul fiind extrem de rezervat în absența transplantului hepatic [1,2,5]

Incidența SHR ajunge peste 40% la bolnavii cu ascită de peste 5 ani. Sindromul hepatorenal este un diagnostic de excludere în care se vor elimina hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentelor, sepsisul și glomerulonefrita. În aproximativ jumătate dintre cazurile de SHR, sunt identificați factori precipitanți: infecția bacteriană (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%) sau paracenteza (7%). [2,3]

#### Scurt istoric

Frerichs și Flint, în 1863, au descris dezvoltarea de oligurie la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, în absența proteinuriei și cu o histologie renală normală.

Hecker, Sherlock, Papper și Vessin (1950) au observat că, deși afecțiunea renală este mortală la pacienții cu afectare hepatică, la examenul anatomopatologic rinichii au histologie

normală, iar mai târziu au reușit chiar să demonstreze că rinichii pot fi transplantați unui pacient fără afectare hepatică, fiind complet funcționali. De asemenea, au demonstrat că afecțiunea renală este complet reversibilă în urma transplantului hepatic.[3]

Epstein (1970) a demonstrat insuficiență renală în SHR.

Conn (1973) a descris sindromul pseudohepatorenal (simultan disfuncție hepatică și renală secundară).

Abia în 1996, Clubul Internațional al Ascitei a publicat un consens referitor la definiția sindromului hepatorenal.

Majoritatea datelor disponibile provin însă din studii retrospective, studii pilot și studii comparative non-randomizate efectuate pe un număr limitat de pacienți, din aceste considerente nu există ghiduri unice de stabilire a diagnosticului și de tratament în sindromul hepatorenal, bazate pe nivele convingătoare de evidență științifică.

#### Diagnostic

Datorită caracterului funcțional al afecțiunii și absenței markerilor specifici de diagnostic, diagnosticul SHR se stabilește pe baza unor criterii pozitive (majore și adiționale) asociate cu excluderea altor cauze de insuficiență renală la pacientul cu ciroză hepatică și ascită.[3,4]

Delimitarea SHR de alte forme de insuficiență renală întâlnite în afectarea hepatică severă, în special în ciroza decompensată, este problema cea mai dificilă cu care se confruntă clinicianul debutant. SHR este o formă de insuficiență renală în care vasoconstricția renală marcată, însoțită de scăderea

fluxului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (asemănător cu insuficiența prerenală) nu răspunde la măsurile de repleție volemică, deși nu este vorba nici de necroză tubulară acută și nici de alt gen de afectare renală intrinsecă sesizabilă histo-patologic.[5,12]

SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie, caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (<10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinina serică peste 1,5 mg/ dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min. Rinichii sunt normali structural și, cel puțin, în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală.

#### Diagnosticul diferențial al SHR cu alte forme de insuficiență renală în ciroză

Criterii de diagnostic diferențial	Insuficiența prerenală	Sindromul hepatorenal	Necroza tubulară acută
Na urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
Fracția de excreție a sodiului	< 1	< 1	> 1
Osmolaritatea urinară/ plasmatică	> 1	> 1	< 1
Răspunsul la expansiune volemică	Da	Nu	Nu

Evoluția necontrolată terapeutic a sindromului va conduce la necroză tubulară acută, moment în care diagnosticul diferențial este mai dificil.

**Criteriile de diagnostic stabilite de The International Ascites Club (1996)** sunt:

Criterii majore:

1. Boală hepatică cronică sau acută cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală

2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică >225 μmol (>1,5 mg/ dl) sau clearance-ul la creatinina < 40 ml/min.

3. Absența șocului, infecției bacteriene, a tratamentului recent cu droguri nefrotice (AINS, aminoglicozide), a pierderilor excesive de fluide (hemoragia gastro-intestinală, diureză excesivă: pierdere ponderală câteva zile > 500 g/zi la pacientul ascitic, fără edeme periferice sau > 1 kg/zi la pacientul cu ascită și edeme)

4. Lipsa de răspuns susținut, după întreruperea diureticelor și administrarea de 1,5 l soluție salină izotonă

5. Proteinurie <0,5 g/zi, fără date ecografice de uropatie obstructivă sau nefropatie a parenchimului renal.

**Criterii adiționale (minore)**, dar sunt prezente în mod obișnuit:

a. Volum urinar <500 ml/zi

b. Sodiu urinar <10 mM/l

c. Osmolaritatea urinară > Osmolaritatea plasmatică

d. Eritrocite urinare <50/câmp

e. Sodiu seric <130 mM/l

**În baza tuturor acestor considerente, criteriile de diagnostic ale SHR, elaborate în anul 1996, au fost revizuite la San Francisco în 2005.** [5,12].

Principalele diferențe dintre noile criterii de diagnostic și cele elaborate în 1996 sunt:

- clearance-ul creatininei a fost exclus din criteriile de diagnostic, deoarece este mai complicat și pretabil erorilor fals pozitive, comparativ cu determinarea creatininei serice

- insuficiența renală apărută la pacienții cu ciroză hepatică și infecții bacteriene, în absența șocului septic, trebuie considerată SHR; tratamentul farmacologic (albumină, agenți vasoconstrictori) al SHR trebuie inițiat, fără a aștepta rezoluția completă a infecției

- se recomandă ca expansiunea volumului plasmatic să se realizeze prin administrare de albumină, preferată soluțiilor saline, datorită efectului său superior

- criteriile minore (adiționale) nu sunt esențiale pentru diagnostic și au fost excluse.

Ultima etapă în diagnosticul SHR constă în stabilirea formei clinice de SHR:

SHR tip 1 sau SHR tip 2, deoarece severitatea, prognosticul și supraviețuirea diferă între cele 2 entități

**SHR tip 1:** forma acută a SHR, în care insuficiența renală apare spontan la pacienții cu boală hepatică severă și este rapid progresivă: creatinina serică ajunge la >2,5 mg/dl și clearance-ul la creatinina <20 ml/min în mai puțin de 2 săptămâni. Prognosticul este sever, cu mortalitate peste 80% în 2 săptămâni prin insuficiență hepatică și renală sau hemoragie din varice esofagiene. Ameliorarea funcției hepatice din insuficiența hepatică acută, hepatita alcoolică sau din cadrul decompensării cirozei poate conduce la recuperarea spontană a funcției renale.(4,5,12,)

**SHR tip 2:** apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, iar prognosticul este asemănător cu tipul I, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție (aproximativ 6 luni).

Factorii precipitanți ai SHR includ infecția bacteriană, în special peritonita bacteriană spontană, paracenteza cu volume mari, fără substituție plasmatică corespunzătoare, hemoragia gastro-intestinală și hepatita alcoolică. Deseori factorii precipitanți rămân necunoscuți. De altfel, există controverse în a subdivide SHR tip I (forma acută) în două forme, cu factori precipitanți prezenți și fără factori precipitanți.[4]

Sindromul este observat și în icterul obstructiv sever (bilirubină totală > 8 mg/dl) cu insuficiență hepatică. Sărurile biliare leagă endotoxinele din intestin, iar absența lor permițând accesul endotoxinelor în circulația portală. Endotoxinele ajung în circulația sistemică datorită incapacității funcționale a celulelor Kupffer și prin intermediul șunturilor porto-sistemice. La nivelul rinichiului endotoxinele induc vasoconstricție renală, cu activarea intensă a retenției tubulare de sare și apă.

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu sindromul hepatorenal, întrucât endotoxinele au și efecte nefrotice directe. Ascita în tensiune exacerbează disfuncția renală, prin creșterea presiunii în venele renale și afectarea consecutivă a filtrării glomerulare.

Necroza tubulară acută ischemică sau toxică, sau sepsisul pot determina insuficiența renală. Hemoragia masivă din varicele esofagiene, însoțită de șoc hemoragic, este una din numeroasele injurii care pot induce necroză tubulară acută ischemică. Mai mult, SHR necontrolat terapeutic poate evolua spre necroză tubulară acută de cauză ischemică.

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut (<10 mg/ dl), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Producția de creatinina este scăzută la pacientul cașectic cu insuficiență hepatică, în această situație creatinina serică subestimând severitatea scăderii ratei de filtrare glomerulară. Acuratețea

estimării ratei filtrării glomerulare și a rezervei renale poate impune măsurători ale clearance-ului creatininei.

**Sindrom pseudohepatorenal:** - este starea în care atât insuficiența hepatică și renală au loc simultan.

Cele mai frecvente cauze ce duc la dezvoltarea Sindromului pseudohepatorenal sunt:

- Infecțioase – sepsis, leptospiroză, bruceloză, febră tifoidă, tuberculoză, malarie, Ebstein Bar, HIV ș.a.
- Medicamente – tetraciclină, rifampicină, sulfanilamidă, metotrexat de fenitoină, metoxifluran, supradozare de acetaminofen, etc.
- Toxine – tetraclorură de carbon, cloroform, arsenium, fosfor elementar, amatoxine.
- Afecțiuni sistemice – sarcoidoză, amiloidoză, LES, vasculita sistemică, etc.
- Șoc circulator – șoc cardiogen, șoc hipovolemice
- Afecțiuni maligne – limfoame, leucemii
- Afecțiuni genetice – boala polichistică a rinichilor și ficatului, fibroza congenitală a ficatului. Altele – distrofia lipidică a ficatului în sarcină, Sdr. Reye ș.a.

### Fiziopatologie

Rinichii sunt normali funcțional, în prima parte a evoluției sindromului, funcția tubulară intactă, fiind reflectată în retenția de sodiu și oligurie. Un argument suplimentar este faptul că rinichiul pacientului cu SHR, dacă este transplantat la un pacient cu insuficiență renală avansată și ficat sănătos, va funcționa normal.[1,2,3]

Factorul principal declanșator al SHR este scăderea fluxului sanguin renal, datorită vasoconstricției, macrocirculației și microcirculației renale, cauzată de factori neuro-umoral multipli: activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, activarea sistemului nervos simpatic, endotelinele, peptidul natriuretic. La pacienții cu ascită masivă, creșterea presiunii intraabdominale scade fluxul sanguin renal, dar sindromul a fost observat și la pacienții fără ascită importantă. Deteriorarea funcției renale la un pacient cu boală hepatică pare să se datoreze unor nefrotoxine necunoscute, care nu sunt metabolizate și eliminate de către ficat.[4]

În patogeneza vasoconstricției renale reversibile sunt implicați trei factori importanți:

1. tulburările hemodinamice, care scad presiunea de perfuzie renală
2. stimularea sistemului nervos simpatic renal
3. creșterea sintezei mediatorilor vaso-activi umorali și renali

#### **Tulburările hemodinamice.**

Vasodilatația sistemică este tulburarea hemodinamică predominantă în hipertensiunea portală și insuficiența hepatică acută. Vasodilatația crește fluxul sanguin regional în circulația splanhnică și crește compensator debitul cardiac. Presiunea arterială medie scade, de obicei, la 60-65 mm Hg și se activează reflex sistemul nervos simpatic. Rinichiul nu se poate adapta, întrucât mecanismele de autoreglare a circulației renale sunt funcționale doar la presiuni arteriale medii peste 70-75 mm Hg. Curba autoreglatorie a rinichiului este deviată la dreapta, fluxul sanguin renal fiind mult mai dependent de variațiile presiunii sanguine sistemice. În aceste condiții, tensiunea arterială medie scăzută este considerată un predictor al supraviețuirii pacienților cu ciroză și ascită.[18]

Reactivitatea vasculară este scăzută în ciroză (în special în circulația splanhnică, dar și în patul vascular muscular sau cutanat), la aceasta adăugându-se acțiunea unor mediatori, precum oxidul nitric, prostaciclina, glucagonul sau alterarea activării canalelor de potasiu.[4,5]

Oxidul nitric sintetizat de celulele endoteliale și celulele musculare netede vasculare, determină vasodilatație ca răspuns la nivelul crescut de endotoxine circulante, prezent la pacienții cu ciroză. Se va stabili prin studii ulterioare în ce proporție acest mecanism este responsabil de apariția SHR.

Endotoxemia crescută din ciroză se datorează, probabil, translocației bacteriene și șunturilor porto-sistemice. Nivelul crescut de endotoxine va crește sinteza de oxid nitric și va determina un răspuns inflamator, în care citokinele circulante (TNF, IL-6) au acțiune vaso-dilatatorie, la nivelul circulației splanhnice.

Prostaciclina este un alt vasodilatator sistemic, ale cărui nivele plasmatică sunt crescute în ciroza decompensată.

Glucagonul, hormon, de asemenea, crescut în ciroză, are efect vasodilatator prin mai multe mecanisme: desensibilizează circulația mezenterică la efectul catecolaminelor și angiotensinei II, crește nivelul de AMPc intracelular și acționează astfel sinergic cu endotoxinele, pentru creșterea sintezei de NO, în celulele musculare netede vasculare.[4]

Canalele de potasiu activate pot determina vasodilatație prin hiperpolarizarea celulei musculare netede vasculare. Factori catalizatori în ciroză sunt hipoxia, prostacilinele, neuropeptidele sau oxidul nitric. Mecanismul exact de activare nu este cunoscut și nici care dintre cele trei tipuri de canale de potasiu este implicat (ATP dependent, voltaj dependent sau calciu dependent).

Răspunsul compensator la vasodilatația sistemică (mecanisme vasoconstrictoare).

Sistemul nervos simpatic este activat rapid și intens la pacienții cu SHR, catecolaminele determinând vasoconstricție în patul vascular splanhnic și renal și retenție de sodiu. Există o corelație strânsă între creșterea presiunii portale și activitatea simpatică la nivel renal, vaso-constricția arteriolelor aferente glomerulare determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară. Inervația hepatorenală reprezintă astfel un element important, dar nu determinant, în apariția SHR.

Mediatori vasoactivi umorali și renali.

Doar vasoconstricția simpatică nu poate justifica apariția SHR. Glomerulii renali sunt structuri dinamice, asupra cărora celulele mezangiale pot acționa prin contracție. Sub acțiunea unor mediatori vasoactivi care au și efect direct asupra circulației renale (endoteline, leukotriene, tromboxan A<sub>2</sub>, isoprostan F<sub>2</sub>), celulele mezangiale răspund prin contracție și scad coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară.

1. Endotelina I (ET-1) este un potent vasoconstrictor renal și, de asemenea, un agonist potent pentru contracția celulelor mezangiale. ET-1 este prezentă în concentrații plasmatică crescute în SHR (producția locală renală este importantă), mecanismul de stimulare a sintezei fiind neclar.

2. Leukotrienele C<sub>4</sub> și D<sub>4</sub> au acțiuni similare renale cu ET-1. În SHR sunt sintetizate sistemic și, probabil, renal în cantități crescute, ca răspuns la endotoxemie, activarea complementului sau citokine.

3. Tromboxanul A<sub>2</sub> este stimulat de ischemia renală, are efect constrictor vascular și mezangial renal, dar se pare că

excreția renală de TxA2 se corelează mai bine cu gradul de severitate al afectării hepatice.

4. Prostaglandina F2 sintetizată în cantitate mare în SHR prin peroxidarea lipidică este un potent vasoconstrictor renal. [6]

#### **Mecanisme de protecție renală**

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este activat la pacienții cu ciroză și ascită, pentru a compensa statusul hipovolemic, dar în SHR activarea angiotensinei II protejează funcția renală prin vasoconstricția selectivă a arteriolei glomerulare eferente. În acest fel, deși fluxul sanguin renal este scăzut (acțiunea sistemului nervos simpatic și al reninei), rata de filtrare glomerulară este prezervată prin creșterea fracției de filtrare. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în această situație determină hipotensiune sistemică și scăderea filtratului glomerular.

Hormonul anti-diuretic (vasopresina) este crescut ca răspuns la creșterea activității simpatic și va determina retenția non-osmotică de apă, prin stimularea receptorilor V2 de la nivelul ductelor colectoare din medulara renală, (deși sodiul plasmatic este constant scăzut). Activarea receptorilor vasopresinei V1 determină vasoconstricție preferențial splanhnică și mai puțin renală.

Prostaglandina E2 și prostaciclina sunt crescute în bolile hepatice, probabil secundar creșterii vasoconstrictoarelor plasmatic, care determină ischemie renală.

Pacienții cu ciroză și ascită fără insuficiență renală au producție sporită de factori vasoconstrictori, asociată cu o creștere de prostaglandine vasodilatatoare, în timp ce în SHR sinteza acestor prostaglandine este redusă. Administrarea de inhibitori de ciclooxigenază (AINS) afectează funcția renală la pacienții cu ciroză, pentru că este interferată sinteza de prostaglandine vasodilatatoare, efect reversibil la întreruperea acestora.

#### **Prevenirea și tratamentul SHR**

Identificarea rapidă a infecției și antibioticoterapia corespunzătoare a scăzut rata mortalității în peritonita bacteriană spontană, de la 50% la aproximativ 18-20%. Infecția bacteriană, prezentă la aproximativ 50% dintre pacienții cu hemoragie variceală, este o cauză importantă de disfuncție renală la pacientul cu ciroză. Profilaxia antibiotică se recomandă în două situații clinice: hemoragia din varicele esofagiene și antecedente de peritonită bacteriană spontană. [11,12]

Prezența peritonitei bacteriene spontane va impune administrarea preventivă de albumină 20%, 1-1,5 gr./kg timp de 1-3 zile. Albumina previne reducerea suplimentară a volumului sanguin circulant eficient, dar intervine și prin legarea oxidului nitric și a citokinelor eliberate în infecție, care au efect inotrop negativ și vasodilatator sistemic.

Expansiunea volemică cu albumină umană, în scopul prevenirii SHR se va face și în cazul paracentezei cu volume mari (8 gr./litru de lichid de ascită evacuat) [1,4]. Paracenteza cu evacuarea a 5 l de lichid de ascită asociată cu administrarea de albumină pare să aibă rezultate mai bune și risc mai mic de a precipita SHR.

Utilizarea judicioasă a diureticelor (efectul nefrototoxic apare la aprox. 20-50% din pacienții cu ascită) înseamnă utilizarea dozelor minime eficiente, care să evite ca diureza să depășească ritmul de reabsorbție al ascitei și să se ajungă la hipovolemie: soluția este întreruperea temporară a diureticului. Hiponatremia

sub 120 mEq/l va impune restricția suplimentară de apă (< 1000 ml/zi), valori mai mari ale sodiului plasmatic fiind relativ bine tolerate de pacient.

Alegerea diureticului se poate face în funcție de concentrația sodiului urinar, scopul fiind să se realizeze un bilanț negativ al sodiului: restricția aportului la 50 mEq și diuretice, pentru ca sodiul urinar să fie peste 80 mEq/l, concomitent cu restricție lichidiană (1500 ml/zi). Dacă excreție inițială a sodiului este de peste 30 mEq/l se va administra doar spironolactonă, între 10-30 mEq/l se va asocia și furosemidul, iar sub 10 mEq/l se va indica în plus și paracenteza.

Furosemidul se va administra numai în asociere cu spironolactonă în proporție de 40 mg:100 mg spironolactonă (doze maxime 160 mg furosemid: 400 mg spironolactonă). În afara sodiului urinar se mai poate monitoriza pierderea ponderală care trebuie să fie până la 1 kg/zi la pacienții cu ascită și edeme periferice și 0,5 kg/zi la cei fără edeme periferice.

Ciroza avansată cu ascită refractară la terapia diuretică se complică în aproximativ 20% din cazuri cu sindrom hepatorenal, mortalitatea la 1 an fiind de aprox. 50%. Diagnosticul de „ascită refractară” la diuretice, semnalează conturarea viitoarei posibile complicații care este SHR, International Ascites Club definind astfel această situație terapeutică. [5]

Ascită rezistentă la diuretice: ascita care nu poate fi mobilizată cu restricție sodică (50 mEq/zi) și tratament diuretic intensiv (spironolactonă 400 mg/zi plus furosemid 160 mg/zi) în decurs de o săptămână sau care se reface precoce după acest tratament.

Ascita netratabilă cu diuretice: ascita care nu poate fi tratată sau nu poate fi prevenită recurența, datorită dezvoltării unor complicații legate de terapia diuretică, care nu permit utilizarea unui dozaj eficient.

În general, cauza cea mai frecventă de rezistență la diuretice este aportul de sodiu prea mare, dar în condiții de restricție sodică se vor lua în considerare și alte cauze: agravarea funcției hepatice, peritonita bacteriană spontană, utilizarea de AINS sau aminoglicozide. În aceste condiții, opțiunile terapeutice permise sunt paracenteza cu volume mari, cel mai vechi și frecvent tratament sau alte opțiuni cu rezultate mai puțin satisfăcătoare (TIPS, șunt porto-sistemic chirurgical, șunt peritoneo-venos, filtrarea și reinfuzia lichidului de ascită). [4]

Administrarea de peptid natriuretic atrial, în combinație cu terlipresina, pentru a contracara efectul hipotensiv al acestuia, cresc fluxul sanguin renal, filtratul glomerular și natriureza la pacienții cu ascită refractară. Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aproximativ 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5%.

Riscul apariției SHR la pacienții cu boală hepatică avansată impune, în primul rând, un management lichidian optim, pentru a evita hipovolemia: administrarea a 1500 ml albumină sau ser fiziologic poate fi eficientă la pacienții cu hipovolemie subclinică.

Se va exclude astfel o insuficiență renală funcțională și se va diminua amploarea mecanismelor reactive vasoconstrictorii care deteriorează funcția renală până la recuperarea funcției hepatice.

Repleția volemică se va face sub strictă monitorizare, deși se pare că acești pacienți au o complianță venoasă cres-



cută care permite administrarea fluidelor test fără riscuri importante.

Se vor trata, de asemenea, toți factorii precipitanți precum hemoragia sau sepsisul și se vor întrerupe drogurile nefrotoxice.

Abordarea sepsisului se va face prin terapie antibacteriană precoce cu spectru larg și non-nefrotoxică, culturi din sânge, urină și lichidul de ascită și deescaladare ulterioară a antibioticului.

În cazul pacienților cu ciroză și SHR tip 2, transplantul hepatic ortotopic este singurul tratament în așteptarea căruia se poate justifica orice efort terapeutic (cauze reversibile sau tratabile de insuficiență renală). Dacă acești pacienți nu sunt candidați pentru transplant hepatic, o terapie mai puțin agresivă este justificată.[3] Atitudinea este puțin diferențiată în cazul SHR tip 1: dacă în insuficiența hepatică acută există posibilitatea recuperării funcției hepatice și atunci se justifică un efort terapeutic ridicat, în cazul acutizării insuficienței hepatice din ciroză de către un factor precipitant trebuie identificată și tratată cauza decompensării hepatice concomitent cu susținerea funcțiilor hepatice și renale (a nu se face confuzia cu faza avansată, terminală a cirozei hepatice).

#### **Optimizarea tensiunii arteriale**

Tratamentul medical se adresează indirect vasoconstricției renale prin creșterea rezistenței vasculare splanhnice: analogi de vasopresină (terlipresină, ornipresină), octreotid (analog de somatostatina) și agonisti alfa-adrenergici (noradrenalina, midodrina) în combinație cu albumina ca plasma expander.

Tratamentul va avea ca scop creșterea presiunii arteriale medii la aproximativ 85-90 mm Hg sau ameliorarea debitului urinar.

Utilizarea de vasoconstrictoare sistemice, în asociere cu albumină 20-40 g/zi, a fost asociată cu rezultate satisfăcătoare, dar nu sunt trialuri mari care să stabilească eficiența acestora, acțiunea vasoconstrictoare renală fiind posibilă și încă neevaluată. Terlipresina (glypressin) este un analog sintetic al vasopresinei, cu acțiune vasoconstrictoare, la nivelul receptorilor V1 splanhnici, în comparație cu vasopresina are avantajul unui timp de înjumătățire mai îndelungată, care permite administrarea la 4 ore (0,5-2 mg la 4-6 ore, 2-10 mg/zi).

Octreotidul este un analog al somatostatinei cu acțiune prelungită și efect variabil pe circulația splanhnică, în doză de 100-200 mg de trei ori pe zi s.c.[16]

Noradrenalina (0,5-3 mg/h) sau midodrina (7,5-12,5 mg de trei ori pe zi p.o.) sunt alternative alfa-agoniste eficiente.

Rezultate bune (recuperarea funcției renale în 60-80% din cazuri) au fost obținute în ultimii ani, în SHR tip 1, prin asocierea între vasoconstrictoare și obligatoriu albumină pe o durată de 10-15 zile.

Rezultatele favorabile trebuie privite prin prisma prelungirii duratei de viață la aproximativ 12 săptămâni, în comparație cu 2 săptămâni la pacienții netratați sau tratați cu albumină și dopamină.

De altfel, o funcție hepatică sever alterată (ex. scor Child-Pugh > 11) alterează grav prognosticul pacientului cu SHR tip 1, independent de administrarea terapiei vasoconstrictoare.

Întrucât SHR este de fapt un indicator al deteriorării funcției hepatice, decizia de a utiliza un vasoconstrictor ar trebui să se bazeze pe posibilitatea reală de ameliorare a funcției hepatice, fie prin întreruperea consumului de alcool, fie ca o punte spre transplantul hepatic.

Dacă pacientul nu îndeplinește aceste condiții, este posibil ca tratamentul vasoconstrictor să aibă doar rolul de a prelungi evoluția fatală, într-un moment când ar fi fost indicate tehnici de îngrijire paleativă. Această ultimă situație este mai des întâlnită în SHR tip 2, în care utilizarea de vasoconstrictoare a fost mai puțin studiată.

Tratamentul farmacologic al SHR tip 1 prelungeste supraviețuirea nu întotdeauna ca punte spre transplantul hepatic, dar atitudinea terapeutică este justificată, întrucât crește numărul candidaților pentru transplant la care costurile și rata de supraviețuire perioperatorie sunt mai bune. [3]

#### **Administrarea de vasodilatatoare renale directe**

Dopamina a fost primul drog utilizat în acest sens, dar rezultatele nu au fost convingătoare. Mai persistă încă utilizarea acesteia în doze mici și întreruperea după 12 ore, dacă nu s-a ameliorat diureza. Antagoniștii de endoteline par să amelioreze funcția renală, fără ameliorarea prognosticului SHR.

Pentru ameliorarea hemodinamicii intrarenale, au mai fost studiate pe loturi mici de pacienți misoprostolul (analog sintetic de prostaglandina E1) și N-acetilcisteina, dar sunt necesare desfășurarea unor studii ulterioare.

Totuși, terlipresina și implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate. Un studiu recent a înregistrat rezultate promițătoare în terapia SHR, utilizând numai albumină, în asociere sau nu cu furosemid, sub controlul presiunii venoase centrale.

#### **Suportul artificial hepatorenal**

Decizia de a institui suportul renal trebuie să se bazeze pe posibilități realiste de regenerare hepatică, recuperare a funcției hepatice sau transplant hepatic.

Acesta este motivul pentru care un pacient cu SHR tip 2 va fi dializat, doar dacă există posibilitatea unui transplant hepatic în viitorul apropiat, atitudinea terapeutică fiind orientată mai mult pe prevenirea apariției SHR printr-un tratament corect al sindromului ascitic. În cazul SHR tip 1, decizia este mai dificilă, evaluarea posibilității recuperării spontane a funcției hepatice cu tratament suportiv general, fiind uneori imposibilă, dar rezultatele sunt superioare celor din SHR tip 2.

Indicația de transplant hepatic în insuficiența hepatică acută, cu SHR tip 1, poate justifica suportul artificial hepatorenal, ca punte terapeutică spre transplant. În aceste situații este recomandată hemofiltrarea continuă, dializa convențională inducând tulburări hemodinamice la unii pacienți.[2]

Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic și de suport renal poate ameliora prognosticul pacienților cu SHR: sistemul de recirculare cu absorbant molecular și dializat cu albumină MARS sau Prometheus.

Șuntul porto-sistemic intrahepatic trans-jugular (TIPS) a înregistrat rezultate încurajatoare, în special în SHR tip 2, prin ameliorarea ratei filtratului glomerular și a natriurezei (reduce activitatea simpatică), dar metoda necesită studii ulterioare, rezultatele înregistrate fiind pe loturi mici de pacienți.[14]

Raportul risc/beneficiu nu justifică utilizarea TIPS, în comparație cu terlipresina, iar comparația cu paracenteza repetată, în care TIPS este utilizată ca metodă alternativă, are rezultate discutabile.

S-a demonstrat, în studiile comparative între paracenteza repetată și TIPS, că ultima metodă este eficientă în controlul ascitei, dar riscul de encefalopatie este mai mare și nu pare

să crească rata de supraviețuire. În plus, TIPS are o serie de contraindicații, care reduc utilizarea metodei: scor Child-Pugh >11, bilirubina serică > 5 mg/dl, encefalopatia hepatică, vârsta > 70 ani, disfuncția cardiacă, tromboza venei porte.

**Transplantul hepatic ortotopic** reprezintă singura metodă de tratament permanentă și eficientă a sindromului hepatorenal.

Transplantul hepatic (TH) reprezintă tratamentul curativ al pacienților cu ciroză hepatică în stadiu terminal, categorie ce include și pacienții cu SHR tip 1 și 2.

După datele multor autori imediat post-transplant, rata de filtrare glomerulară crește, atingând 30-40 ml/min la 1-2 luni post-transplant, iar modificările hemodinamice și neuro-hormonale asociate cu SHR dispar în decurs de aproximativ o lună post-transplant.

Un număr semnificativ mai mare de pacienți cu SHR transplantați, necesită hemodializă post-transplant comparativ cu pacienții fără SHR (35% vs. 5%).

Datorită nefrotoxicității recunoscute, administrarea de ciclosporină și tacrolimus se recomandă a fi temporizată până la corectarea funcției renale, de regulă la 48-96 de ore post-transplant.

Un grad moderat de insuficiență renală post-transplant este întâlnit în cazul receptorilor cu SHR, datorită nefrotoxicității crescute ciclosporinei sau tacrolimusului la pacienții cu disfuncție renală pre-transplant.[19]

Pacienții cu SHR transplantați prezintă o proporție mai mare de complicații, o durată crescută de spitalizare în terapie intensivă și o mortalitate semnificativ mai mare pe termen scurt, decât receptorii fără SHR. Supraviețuirea pe termen lung este de aproximativ 60% la 3 ani, comparativ cu 70-80% în cazul receptorilor fără SHR.

Principala problemă a TH la pacienții cu SHR tip 1 este aplicabilitatea.

Datorită duratei de supraviețuire reduse, majoritatea candidaților cu SHR tip 1 decedază înainte ca TH să fie posibil.

Introducerea Model for End-stage Liver Disease (MELD), în calculul căreia intră creatinina, INR și bilirubina, a rezolvat parțial această problemă, prioritizând pacienții cu SHR.[10]

Tratamentul cu albumină și agenți vasoconstrictori crește supraviețuirea pacienților cu SHR (și, implicit, numărul pacienților care ajung la TH), scade morbiditatea și mortalitatea imediată post-transplant și crește supraviețuirea pe termen lung.[6]

TH reprezintă principala modalitate terapeutică destinată pacienților cu SHR tip 2. Probabilitatea de supraviețuire superioară SHR tip 1 face ca majoritatea pacienților cu SHR tip 2 să supraviețuiască până la TH.

Principala problemă a pacienților cu SHR tip 2 este ascita refractară; de aceea, în evaluarea modalităților terapeutice se ține seama nu numai de supraviețuire, ci și de controlul ascii-

tei. Totuși, prezența SHR în momentul transplantului hepatic, crește costurile și scade rata de supraviețuire.

La pacienții cu insuficiență severă hepatică și renală se poate impune transplantul combinat de ficat și rinichi. Declinul rapid al funcției renale în SHR tip 1 (2 săptămâni) face, deseori, imposibil transplantul hepatic într-un timp atât de scurt, acutizarea cirozei hepatice în acest caz putând beneficia de alte metode de tratament-punte spre transplant: TIPS, vasoconstrictoare + albumină sau dializă hepatică.[17]

O schemă simplificată de diagnostic diferențial al sindromului hepatorenal, bazată pe fracția de excreție a sodiului, poate contribui, în principal, la separarea SHR de necroza tubulară acută de alte cauze.

O fracție de excreție de sub 1% pune problema diagnosticului diferențial între insuficiența renală prerenală reversibilă sub tratament și SHR, în timp ce FE Na > 1% nu înseamnă decât că avem necroză tubulară acută (insuficiență renală organică) care poate avea cauze inițiale multiple.

Atitudinea terapeutică este orientată în principal de posibilitatea realizării sau nu a transplantului hepatic.

Având în vedere mortalitatea apropiată de 100% în absența transplantului hepatic și costurile ridicate pe care le presupun metodele de suport artificial hepatic, atitudinea cea mai indicată și adaptată condițiilor economice din țara noastră este axată în primul rând pe prevenirea apariției sindromului hepatorenal.[20].

Administrarea de vasoconstrictoare, în asociere cu albumina, precum și utilizarea șuntului porto-sistemic transjugular, nu sunt metode disponibile în toate unitățile spitalicești care se ocupă de pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Din aceste motive, prevenirea SHR prin repleție volemică optimă, utilizarea judicioasă a diureticelor, terapia promptă și adecvată a infecției lichidului de ascită și evitarea medicamentelor nefrotoxice, reprezintă o atitudine medicală realistă și cu impact favorabil asupra ratei supraviețuirii pe termen scurt a pacienților cu afectare hepatică severă.

### Generalități și Concluzii

- SHR este un sindrom caracterizat prin insuficiența funcțională renală, datorată afectării hepatice terminale.
- Mecanismele sunt: scăderea perfuziei renale, stimularea sistemului nervos simpatic, producerea de mediatori ce scad fracția de filtrare și determină contracție mezangială.
- Tratamentul este modest: măsuri suportive, terapie vasoconstrictoare, hemofiltrare, analogi de vasopresină, agonști  $\alpha$ -adrenergice.
- Terapia trebuie gândită în funcție de posibilitatea de refacere a funcției hepatice spontan sau după transplantul hepatic.
- Transplantul hepatic ortotopic este cea mai bună opțiune la pacienții fără contraindicații la procedura.

## Bibliografie

1. ARROYO V, FERNANDEZ J, GINES P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Sem Liver Dis* 2008; 28: 81-95
  2. GINES A, ESCORSELL A, GINES P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236
  3. CARDENAS A, GINES P. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 371-385
  4. ARROYO V, TERRA C, GINES P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-946
  5. ARROYO V, GINES P, GERBES AL, DUDLEY FJ, GENTILINI P, LAFFI G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-176
  6. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 5: 403-409
  7. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495-1501
  8. CARDENAS A, GINES P, URIZ J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. Incidence, clinical course, predictive factors and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-676
  9. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1953
  10. ALESSANDRIA C, OZDOGAN O, GUEVARA M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282-1289
  11. WESTPHAL JF, BROGARD JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug safety* 1997; 17: 47-73
  12. SALERNO F, GERBES A, GINES P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318
  13. ORTEGA R, GINES P, URIZ J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-948
  14. GUEVARA M, GINES P, BANDI JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422
  15. ALESSANDRIA C, OTTOBRELLI A, DEBERNARDI-VENON W, ET AL. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295
  16. WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64
  17. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286
  18. CATALINA MV, BARRIO J, ANAYA F, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2003;23:39-43
  19. ALESSANDRIA C, VENON WD, MARZANO A, et al. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-1368
  20. BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-295
-