

EVIDENȚIEREA ASPECTELOR FIZIOPATOLOGICE ALE SINDROMULUI HEPATO-RENAL LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

PATHWAYS OF PATHOPHYSIOLOGIC MECHANISMS IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS AND HEPATO-RENAL SYNDROME

Lilia Vlasov

Catedra de Medicină Internă Nr.5 USMF „N. Testemițanu”
Secția Nefrologie și Hemodializă IMSP SCM „Sfânta Treime”

Summary

Hepato-renal syndrome is caused by renal vasoconstriction and impaired glomerular perfusion, both of which may be mediated by increased formation of vasoactive mediators such as endothelin-1 and decreased plasma prostaglandin E-2 production. The plasma endothelin (ET) and PGE-2 levels were evaluated in 114 patients with hepatic cirrhosis, including 23 patients with hepato-renal syndrome. The determination of ET-1, PGE-2 and urinary enzymes can be included in the prognostic assessment of patient with decompensate cirrhosis and hepato-renal syndrome.

Introducere

Una din cele mai dramatice complicații renale ale cirozei hepatice este sindromul hepato-renal (SHR), o formă de insuficiență renală acută funcțională progresivă. Verigile implicate în patogenia SHR sunt numai parțial cunoscute, constituind un punct vulnerabil în domeniul atât al hepatologiei, cât și al nefrologiei moderne. Două teorii la ora actuală tind să explice dezvoltarea SHR. Prima este cea a refluxului hepato-renal, cealaltă a vasodilatării arteriale. În stadiile incipiente ale cirozei hepatice și hipertensiunii portale, perfuzia renală este menținută de antagonizarea factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori. Cu progresia bolii, evident, acest echilibru este deteriorat, ceea ce duce la prevalența vasoconstricției severe și necontrolate. Teoria alternativă a patogeniei SHR susține că vasoconstricția din SHR nu este determinată de hemodinamica sistemică, dar de deficitul de sinteză al vasodilatatoarelor. Efectul vasoconstrictor neurohumoral în SHR este antagonizat de factorii vasodilatatori renali, dintre care PGE-2 joacă un rol primordial. Valorile urinare ale metaboliților prostaglandinelor sunt scăzute la pacienții cu SHR. Alte studii au arătat rezultate diametral opuse, sinteza prostaciclinoi este crescută, dar excreția metaboliților urinari este deteriorată din motiv de prezență a insuficienței renale. Cert este faptul, că inhibarea sau antagonismul acestor substanțe contribuie la modificarea perfuziei renale. La ora actuală endothelina 1 (ET-1) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut. În rinichi endothelinele sunt sintetizate de celulele glomerulare endotheliale, epiteliale, mezangiale și celulele tubulare, interpretând un rol important în fiziologia renală. ET-1 în ciroza hepatică are efect vasoconstrictor intens, cu antrenarea hipersecreției de renină, scade reabsorbția apei prin antagonizarea efectelor vasopresinei asupra tubilor renali, micșorează filtrația glomerulară, datorită vasoconstricției arterelor interlobulare, aferente și eferente renale și reducerea excreției de sodiu. La pacienții cu ciroză hepatică și ascită au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1 comparativ cu cele observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții normali. Un studiu efectuat de S.Pribilov pe

45 pacienți cu ciroză hepatică class Child –Pugh B și C fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, denotă prevalența disfuncțiilor endotheliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endothelinei plasmatice la pacienții cu ciroză class Child –Pugh C. Administrarea de vasoconstrictori ai circulației splanhice în combinație cu expansiunea volemică este o opțiune actuală în tratamentul SHR. În acest context studierea agenților vasoconstrictori și vasodilatatori în patofiziologia SHR are un rol primordial în elaborarea unor scheme eficiente de tratament. Este cunoscut faptul că rinichiul are un echipament enzimatic divers și bogat, situat preponderent la nivelul nefronului. Din motiv că enzimele urinare s-au dovedit a fi un marker timpuriu al atingerii renale, ele prezintă interes și în evaluarea afectării renale din ciroza hepatică. A.Gatta, P.Amodio și col. au determinat valorile enzimelor urinare Gammaglutamiltranspeptidaza (GGT) și alfa-glicozidaza (AGL), beta-2-microglobulinei la 68 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie. Rata filtrației glomerulare a fost de asemenea măsurată. S-a constatat creșterea semnificativă a valorilor GGT și AGL ca enzime urinare citoplasmatiche la pacienții cu ciroză, îndeosebi la acei cu RFG scăzută și SHR.

Obiective

Evaluarea valorilor agenților vasoconstrictori și vasodilatatori la pacienții cu ciroze hepatice și SHR. Determinarea enzimelor urinare în contextul declanșării SHR și a factorilor de risc ai complicațiilor renale.

Materiale și metode

Materialul clinic a cuprins 114 pacienți cu CH, SHR a fost diagnosticat la 23 pacienți (20,2%). Volumul de explorări a cuprins efectuarea examenului clinic, investigațiilor paraclinice, biochimice, imunologice. SHR a fost diagnosticat pe baza conceptului revizuit al Asociației Americane de studiere a bolilor de ficat, International Ascites Club, cu determinarea criteriilor majore și a celor minore de diagnostic. Pacienții examinați se aflau la un regim hiposodat,

restricție de proteină 1g la kg corp pe zi în caz de encefalopatie hepatică avansată și SHR, restricție de apă în caz de hiponatriemie. Ca măsură a ratei filtratului glomerular s-a folosit determinarea clearance-ului creatininei endogene după formula lui Cockcroft și Gault. Determinarea ET-1 și PGE-2 în ser a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric (densitatea optică de 450 nm) prin intermediul analizatorului imunologic. Dozarea creatininei în urină și determinarea enzimelor lisosomale urinare a fost efectuată standard. Urina recoltată pentru separarea enzimelor urinare a fost supusă centrifugării la 3000 rot/min, enzimele urinare fiind apreciate în urina dializată, utilizând microdoze de urină prin metoda spectrofotometrică.

Rezultate

La pacienții cu ciroză decompensată și SHR au fost evaluate modificările diurezei, ale FG. S-au depistat schimbări patologice ale valorilor enzimelor urinare (tabelul 1). Se constată scăderea semnificativă a diurezei odată cu progresia insuficienței hepatice și instalarea SHR. Sedimentul urinar este nespecific. Filtrația glomerulară este semnificativ scăzută la pacienții cu SHR comparativ cu cei fără SHR ($p < 0,05$) și comparativ cu bolnavii cu CH clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$). Evaluarea valorilor enzimelor urinare la analiza comparativă a pacienților cu CH cu SHR și fără SHR a evidențiat următoarele: creșterea semnificativă a fosfatazei alcaline urinare ($p < 0,01$), a valorilor NAG urinar și a pseudocolinesterazei (PCE) urinare ($p < 0,05$) la pacienții cu SHR, cea ce confirmă afectarea subtilă atât tubulară cât și glomerulară a rinichilor în insuficiența renală din SHR.

Analiza statistică comparativă a datelor din Tabelul 2 a semnalat modificări ale spectrului biochimic și hormonal la pacienții cu CH. Valorile sodiului seric s-au dovedit a fi semnificativ scăzute la pacienții cu CH și SHR comparativ

cu pacienții clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$), la bolnavii clasa Child-Pugh C fără SHR scăderea sodiului seric a fost ne semnificativă ($p > 0,05$). Creatinina și ureea plasmatică au avut valori semnificativ crescute la pacienții cu SHR comparativ cu loturile 2 și 3. Albumina și indexul protrombinic au scăzut semnificativ la lotul de pacienți cu SHR la analiza comparativă cu pacienții clasa Child-Pugh A. Valorile VSH și fibrinogenului semnificativ crescute chiar în cadrul aceleiași clase evolutive Child-Pugh C la pacienții cu SHR comparativ cu cei fără SHR. La pacienții cu SHR valorile E-1 au fost foarte înalte, comparativ cu bolnavii de CH fără SHR ($p < 0,05$), PGE-2 a scăzut ne semnificativ la pacienții cu SHR față de cei fără SHR ($p > 0,05$), dar au avut o scădere semnificativă în comparație cu bolnavii cu CH clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$). Deci putem menționa că la pacienții cu CH clasa Child-Pugh C cu SHR este prezentă azotemia, dar creatinina și ureea serică au valori nu atât de înalte, ca cele observate în IRC stadiu terminal și nu se asociază cu hipercalemie. Na seric scade, majorarea VSH și fibrinogenului este semnificativă. La fel se evidențiază o vasoconstricție pronunțată, tradusă prin creșterea marcată a celui mai puternic vasoconstrictor ET-1 la pacienții cu SHR (15,57 pg/ml). Secreția PGE-1 este inhibată la pacienții cu SHR, totuși valorile serice semnificativ crescute ale ET-1 fiind preferențiale în aprecierea vasoconstricției renale severe. Pacienții cu factori de risc ai instalării SHR la fel au valori crescute ale ET-1 și scăzute ale PGE-2 (Figura 1).

Concluzii

1. Pacienții, care au insuficiență hepatică severă și aparțin CH clasa Child-Pugh C, cu tensiune arterială scăzută, hiponatriemie, asociată cu scăderea capacității de eliminare a apei sunt mai predispuși instalării SHR.

2. ET-1 are valori semnificativ crescute la pacienții cu SHR, fiind preferențial în aprecierea vasoconstricției renale.

Tabelul 1

Diureza, filtrația glomerulară și valorile enzimelor urinare la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu și fără SH

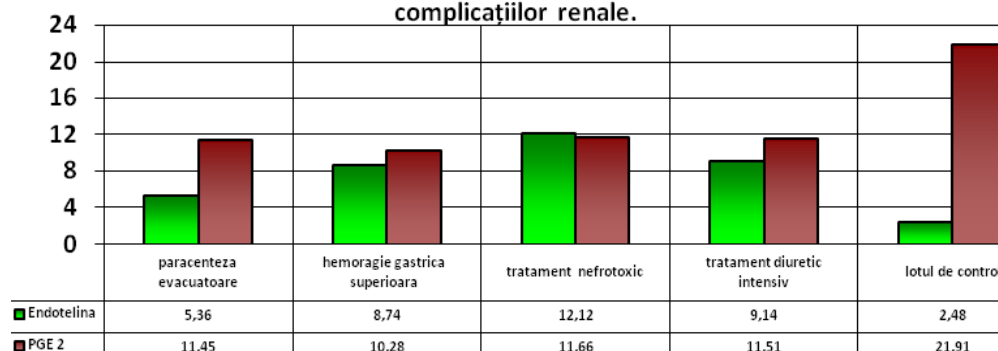
Valori urinare	Loturi	Clasa Child Pugh C cu SHR	Clasa Child-Pugh C fără SHR	Clasa Child-Pugh A	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Diureza (ml / 24 ore)		418,7±42,33 (23 p)	706± 55,8 (20 p)	1080±24,8 (34 p)	<0,001	<0,001	<0,001
Proteinuria (g/l)		0,10±0,028 (16 p)	0,09±0,02 (7 p)	0,03± ±0,008 (11p)	>0,05	<0,05	<0,01
Densitatea urinară (un)		1015±1,37 (15 p)	1018±1,14 (14 p)	1017± ±1,09 (26p)	>0,05	>0,05	>0,05
FG (ml/min)		38± 3,63 (23 p)	157± 39,16 (20 p)	101± ±3,92 (34 p)	<0,05	<0,001	>0,05
Fosfatasa alcalină (nmol/s mmol creatinină)		2248,4±348,0 (23 p)	1108,5±150,76 (20 p)	294,0±32,7 (34 p)	<0,01	<0,001	<0,001
Y-GTP (nmol/s mmol creatinină.)		1221,80±65,6 (23 p)	940,69±123,01 (20p)	239,17±26,50 (34 p)	>0,05	<0,001	<0,001
NAG (pmol/s mmol creatinină.)		14,07±1,12 (23 p)	10,87± 0,97 (20p)	3,37± ±0,63 (34 p)	<0,05	<0,001	<0,001
L-glicozidaza neutră (pmol/s mmol creatinină.)		6,42± 0,78 (23 p)	5,80± 0,95 (20p)	0,93± ±0,085 (34 p)	>0,05	<0,001	<0,001
PCE (nmol/s mmol creatinină.)		140,12±11,08 (23 p)	91,16±12,43 (20p)	46,9± ±5,67 (34 p)	<0,05	<0,001	<0,01

Tabelul 2

Spectrul biochimic si hormonal la pacienții cu ciroze hepatice în stadiu evolutiv C după Child –Pugh cu și fără SHR

Valori ser	Loturi	1. Clasa Child –Pugh C cu SHR	2. Clasa Child –Pugh C fără SHR	3. Clasa- Child –Pugh A	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Na (mmol/l)		135± ±1,00 (n=22 p)	137± ±0,75 (n=20 p.)	140± ±0,55 (n=18 p.)	>0,05	<0.001	<0.01
K (mmol/l)		4,55± ±0,21 (n= 22 p.)	4,24± ±0,24 (n=20 p.)	4,66± ±0,12 (n=18p.)	>0,05	>0,05	>0,05
Creatinina (mmol/l)		0,21± ±0,022 (n=23 p.)	0,06± ±0,004 (n=20 p.)	0,07± ±0,003 (n=34p.)	<0,001	<0,001	<0,05
Urea (mmol/l)		15,66± ±0,87 (n=23 p.)	6,27 ± ±0,42 (n= 20 p.)	5,9± ±0,44 (n=34p.)	<0,001	<0.001	>0.05
Bilirubina (mmol/l)		87,9± ±20,88 (n=23 p.)	46,9 ± ±10,24 (n=20 p.)	54,3± ±13,60 (n=32p.)	>0,05	> 0,05	> 0,05
Albumina (g/l)		37,9± ±1,84 (n=20 p.)	35,0 ± ±1,75 (n=17 p.)	45,8± ±1,54 (n=24p.)	>0,05	<0.01	<0.001
Indexul protrombinic (%)		72,7± ±2,66 (n=23 p)	66,2± ±2,71 (n=19 p)	79,9± ±1,94 (n=32p.)	>0,05	<0.05	<0.001
Hb (g/l)		96,0± ±3,80 (n=23 p.)	103± ±3,82 (n=20 p.)	119 ± ±3,03 (n=34p.)	>0,05	<0.001	<0.01
VSH (mm/oră)		40± ±4,70 (n=23 p.)	24± ±2,90 (n=20 p.)	19,2± ±2,53 (n=34 p.)	<0,01	<0.001	>0.05
ET-1 (pg/ml)		15,57± ±3,99 (n=20 p.)	5,26± ±1,22 (n=20 p.)	0,70± ±0,10 (n=20 p.)	<0,05	<0.001	<0.001
PGE-2 (pg/ml)		10,00± ±0,95 (n=20 p.)	11,15± ±0,51 (n=20 p.)	17,44± ±0,41 (n=20 p.)	>0,05	<0.001	<0.001

Figura N 1. Valorile E1, PGE 2 la pacienții cu prezența factorilor de risc ai complicațiilor renale.



3. Secreția PGE-1 este inhibată la pacienții cu ciroză hepatică și SHR, contribuind astfel la exacerbară tulburărilor de perfuzie renală.

4. Creșterea valorilor enzimelor urinare la pacienții cu ciroză hepatică și îndeosebi la cei cu SHR denotă o disfunc-

ție tubulară și glomerulară subtilă la categoria respectivă de pacienți.

5. Depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

Bibliografie

1. SALERNO F, GERBES A, GINÈS P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-8.
2. HOLT S, GOODIER D, MARLEY R, ET AL. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999;353:294-295.
3. HOLT FEVERY J, VAN CUTSEM E, NEVENS F, ET AL. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E1 analogue) and albumin administration. *J Hepatol*. 1990;
4. S, MARLEY R, FERNANDO B, ET AL. Acute cholestasis-induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A2 receptor. *Kidney Int*. 1999;55:271-277.
5. GINÈS P, GUEVARA M, ARROYO V, ET AL. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27.
6. ECKARDT KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med*. 1999;25:5-14.
7. WONG F. Liver and kidney disease. *Clin Liver Dis*. 2002;6:981-1011.
8. SANDHU BS, SANYAL AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2005;9:715-32.
9. GILDEA TR, COOK WC, NELSON DR, ET AL. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest*. 2004;126(5):1598-603
10. GATTONI A, MAROTTA F, VANGIERI B, PISANI G, CRISTIANO F. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter*. 2004;155(9):375-89.
11. MOREAU R, DURAND F, POYNRD T, ET AL. Terlipressin in patients with cirrhosis and Type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-930.